klinisyen
tıp kitabevleri

Şubat 2018 sınav soruları dahil

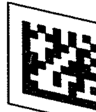
TÜM TUS SORULARI
Farmakoloji

Seri Editörü
Uz. Dr. Sami SELÇUKBİRİCİK

Son 10 Sınavın Orijinal Soruları Dahil

...n hangisi, detrusor düz kas...
...itesini arttıran ve aşırı aktif me...
...ullanılan bir β3 adrenerjik reseptör...

A) Vareniklin
B) Mipomersen
C) Armodafinil
D) Olodaterol
E) Mirabegron



Çıkması Beklenen Sorular ile 27. BASKI

TUSDATA
TUS HAZIRLIK MERKEZLERİ

yirmi yedinci baskı

TÜM TUS SORULARI

Farmakoloji

EDİTÖR

Dr. Sami SELÇUKBİRİCİK

KATKIDA BULUNANLAR

Dr. Abdurrahman KADAYIFÇI
Dr. Ahmet ALTUN
Dr. Ahmet ANIK
Dr. Ali KOŞAR
Dr. Ali ONAY
Dr. Alp M. KARATAŞ
Dr. Anıl ÇUBUKÇU
Dr. Atilla UÇAR
Dr. Bahri TEKER
Dr. Burak BİLECENOĞLU
Dr. Burak KARABULUT
Dr. Bülent Emre BİLGİÇ
Dr. Canan GÜRSEL
Dr. Cem RAZİ
Dr. Cemil BİNARBAŞI
Dr. Cenan HEPDURGUN
Dr. Cenk YILMAZ
Dr. Cihan ÖZTOPÇU
Dr. Demet AKIN
Dr. Emrah KABATAŞ
Dr. Emre AYDEMİR
Dr. Eray TÜCCAR
Dr. Erdinç NAYIR
Dr. Erdinç TUNÇ
Dr. Erol KISMET
Dr. Faruk BAĞIRICI
Dr. Funda KOCAAY
Dr. Giray AKGÜL
Dr. Gökhan ÖZKAN
Dr. Gürkan ÇIKIM
Dr. Gürkan KILIÇ
Dr. H. Hasan ÖZKAN
Dr. Hamit YILDIZ
Dr. Hasan OZAN
Dr. Hüseyin CENGİZ
Dr. İbrahim ETHEM ŞAHİN
Dr. İdris ŞAHİN
Dr. İrfan ÖCAL
Dr. İlkçe KURTULMUŞ
Dr. İlker BOĞA
Dr. Kadir KARIŞMAZ
Dr. Kazım ÖZTARHAN
Dr. Kenan GÜLTEKİN
Dr. Korkut DAĞLAR
Dr. Levent KODAL
Dr. M. Akif DURMUŞ
Dr. M. Ali GÜLÇELİK
Dr. M. Esad TEZCAN
Dr. Mehmet SAR
Dr. Murat HOCAOĞLU
Dr. Murat PALABIYIK
Dr. Musa YILMAZ
Dr. Necdet KOCABIYIK
Dr. Nurullah OKUMUŞ
Dr. Onur AYDIN
Dr. Ömer KAYA
Dr. Özgür KIRBAŞ
Dr. Özhan ÖZDEMİR
Dr. Özkan YÜKSELMİŞ
Dr. Sadullah ÖZKAN
Dr. Salih AYDIN
Dr. Sami SELÇUKBİRİCİK
Dr. Sema SELÇUKBİRİCİK
Dr. Selen Göknur KOÇAK
Dr. Serkan KARAHAN
Dr. Taner ŞEKER
Dr. Tanju TÜTÜNCÜ
Dr. Tayfun GÖKTAŞ
Dr. Tolga BİÇER
Dr. Tolga KÖŞECİ
Dr. Tuğba ÇAKIROĞLU
Dr. Tuncer DEMİR
Dr. Uzay YILDIRIM
Dr. Vakkas KORKMAZ
Dr. Vedat ÇİMEN
Dr. Volkan ÖZGÜVEN
Dr. Yakup ERGÜL
Dr. Yalçın SOLAK
Dr. Yasin ABUL
Dr. Yücel ÖZTÜRK
Dr. Zekaver ODABAŞI

ÖNSÖZ

TUS döngüsüne giren her uzmanlık adayının **22 yıldır** ortak kaynağı olan **TÜM TUS SORULARI**, yenilenmiş **27.baskısı** ile elinizde...

Türkiye'de; sadece doktorlara hitap edip, **ülkedeki toplam doktor sayısından fazla** satmış tek kitaptır **TÜM TUS SORULARI**...

Hangi konu çalışılırsa çalışılsın, hangi dershaneye gidilirse gidilsin TUS çalışma potasına giren herkesin **vazgeçilmez kaynağı** olan ve **gerçek anlamda bir ŞAHESER** niteliği taşıyan **TÜM TUS SORULARI**'nın arka planında **22 yıl boyunca; emeğe aşkın katıldığı, sürekli ve nitelikli bir gelişim** yatmaktadır.

TÜM TUS SORULARI, bu baskısında aşağıdaki **yeniliklerle** karşınıza çıkıyor;

- Her branş, **en az bir dershane hocamız tarafından** baştan sona okundu ve **bilgilerin güncelliği kontrol edildi.** Bu aşamada; bize göndermiş olduğunuz tüm eleştiri ve önerileriniz, hocalarımızın sınıflarda karşılaştığı tüm sorular ve **en son textbooklar** dikkate alındı.
- Soru ve açıklamalardaki **gereksiz tüm bilgiler ya da tekrar edilen ifadeler silinerek, okuyucu dostu** ve **hedefe yönelik** bir okuma akışı sağlanmaya çalışıldı.
- Açıklamalar size daha da faydalı olacak şekilde geliştirildi. Sınav performansınızı arttırmaya yönelik **spot bilgiler, çıkması olası sorular** ve **yeni tablo - şekiller** eklendi.
- Soruların sınıflandırılması ve sıralaması, **2018 dershane notlarımızla uyumlu** hale getirildi.
- Bazı kritik sorular, **farklı bir şekilde de sorularak** konunun daha iyi kavratılması hedeflendi.
- **Ve bu baskıya damgasını vuracak DEVRİM niteliğindeki en büyük değişiklik** ise **Eylül 2013**'ten itibaren **ÖSYM'den telifi alınan TÜM TUS ORİJİNAL SORULARININ** eklenmesi oldu.

27. baskının hazırlık sürecinde bu kitaba emeği geçenlerin sayısı çok fazla. Sadece bu baskı için **40'tan fazla eğitmen** emek verdi. Özellikle; tüm yazar ve editör kadromuz, eğitmenlerimiz, çalışkan teknik ekibimiz, Klinisyen Tıp Kitabevleri ve tüm doktor meslektaşlarımız, bize her yolla ulaşarak soru ve eleştirilerini ileten meslektaşlarımız ve tabi ki sabırlı, anlayışlı, vefakar ailelerimiz... İsim olarak saymak istersek binleri geçer. Hepsine... ama herkese gönülden teşekkür ediyoruz. Onlar olmasaydı, bu kitap bu kadar faydalı ve güzel olamazdı.

Sınava TUS'u bilenlerle hazırlanın.

Uz. Dr. Sami SELÇUKBİRİCİK

KAYNAKLAR

Tüm TUS SORULARI kitabımız için tüm baskılarda o dönemin en güncel textbooklarından yararlanılmıştır.

27. baskı için özel olarak yararlanılan kaynaklar aşağıdadır:

1. **Gray's Anatomy The Anatomical Basis of Clinical Practice**, Susan Standring, 41th edition, 2015
2. **Clinically Oriented Anatomy**, Keith L. Moore, 8th edition, 2017
3. **Premium Ozan Anatomi**, Hasan Ozan, 3. baskı, Klinisyen Tıp Kitabevleri, 2014.
4. **Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology**, John E. Hall, 13th edition, 2015
5. **Ganong's Review of Medical Physiology**, Kim E. Barrett, 25th edition, 2015
6. **Medical Physiology**, Walter F. Boron, Emile L. Boulpaep, 3rd edition, 2016
7. **Berne & Levy Physiology**, Bruce M. Koeppen, Bruce A. Stanton, 7th edition, 2017
8. **Histology and Cell Biology, An Introduction to Pathology**, Abraham L. Kierszenbaum, 4th edition, 2015
9. **Junqueira's Basic Histology Text and Atlas**, Anthony Mescher, 14th edition, 2016
10. **The Developing Human: Clinically Oriented Embryology**, Keith L. Moore, T.V.N Persaud, 10th edition, 2015
11. **Larsen's Human Embryology**, Gary C. Schoenwolf, Steven B. Bleyl, Philip R. Brauer, Philippa H. Francis-West, 5th edition, 2014
12. **Harper's Illustrated Biochemistry**, Victor Rodwell, David Bender, 31st edition, 2018
13. **Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics**, Carl A. Burtis, 7th edition, 2014
14. **Medical Microbiology**, Patrick R. Murray, 8th edition, 2016
15. **Review of Medical Microbiology and Immunology**, Warren E. Levinson, 15th edition, 2018
16. **Robbins Basic Pathology**, Kumar, Abbas, Aster, 10th edition, 2018
17. **Rubin's Pathology Clinicopathologic Foundations of Medicine**, David S. Strayer, 7th edition, 2014
18. **Basic & Clinical Pharmacology**, Bertram G. Katzung, Anthony J. Trevor, 14th edition, 2018
19. **Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics**, L. Brunton, B. Knollmann, R. Hilal Dandan, 13th edition, 2018
20. **Harrison's Principles of Internal Medicine**, Dennis Kasper, Anthony Fauci, Stephen Hauser, Dan Longo, 20th edition, 2018
21. **Goldman Cecil Medicine**, Lee Goldman, Andrew I. Schafer, 25th edition, 2015
22. **Adams and Victor's Principles of Neurology**, Allan Ropper, 10th edition, 2014
23. **Bradley's Neurology in Clinical Practice**, Robert B. Daroff, Joseph Jankovic, 2-Volume Set, 7th edition, 2015
24. **Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine**, Lowell Goldsmith, Stephan Katz, 8th edition, 2012
25. **Rook's Textbook of Dermatology**, Christopher Griffiths, 4 Volume Set, 9th edition, 2016
26. **Kaplan and Sadock's Synopsis of Psychiatry: Behavioral Science/Clinical Psychiatry**, Benjamin J. Sadock, 11th edition, 2014
27. **Gabbard's Treatments of Psychiatric Disorders**, Glen O. Gabbard, 5th edition, 2014
28. **Braddom's Physical Medicine and Rehabilitation**, David X. Cifu, 5th edition, 2015
29. **DeLisa's Physical Medicine and Rehabilitation: Principles and Practice**, Prof. Walter R. Frontera, 5th edition, 2010
30. **Hacettepe Halk Sağlığı - Temel Bilgiler**, Editörler: Çağatay Güler, Levent Akın, 2015
31. **Preventive Medicine and Public Health**, Brett J. Cassens, 2nd edition, 1992
32. **Grainger & Allison's Diagnostic Radiology**, 2-Volume Set, Andy Adam CBE MB BS, 6th edition 2015
33. **Textbook of Radiology and Imaging**, David Sutton, 7th edition, 2014
34. **Nelson Textbook of Pediatrics**, R. M. Kliegman, 20th edition, 2015
35. **Rudolph's Pediatrics**, Colin Rudolph, 23rd edition, 2018
36. **Williams Obstetrics**, F. Cunningham, 25th edition, 2018
37. **Williams Gynecology**, Barbara Hoffman, 3rd edition, 2016
38. **Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility**, Marc A. Fritz MD, Leon Speroff, 8th edition 2010
39. **Clinical Gynecologic Oncology**, P. J. DiSaia, W. T. Creasman, Robert S Mannel, D. Scott McMeekin, David G Mutch, 9th edition 2017
40. **Berek and Novak's Gynecology**, Jonathan S. Berek MD MMS (Author), 15th edition 2011
41. **Sabiston Textbook of Surgery The Biological Basis of Modern Surgical Practice**, Courtney M. Townsend, 20th edition, 2016
42. **Schwartz's Principles of Surgery**, F. Charles Brunicardi, 10th edition, 2014
43. **Youmans and Winn Neurological Surgery**, 4-Volume Set: 7th (Youmans Neurological Surgery) 2016
44. **Adli Tıp**, Prof.Dr.Yaşar Bilge, 2013
45. **Klinik Adli Tıp**, Oğuz Polat, 8. baskı
46. **Ashcraft's Pediatric Surgery**: Expert Consult - Online + Print, 6th (Expert Consult Title: Online + Print), 2014
47. **Pediatric Surgery**, 2-Volume Set: Expert Consult - Online and Print, Arnold G. Coran, 7th edition, 2012
48. **Cardiac Surgery in the Adult**, Lawrence H. Cohn, 5th edition, 2017
49. **Rutherford's Vascular Surgery**, 2-Volume Set, Jack L. Cronenwett, 8th edition, 2014
50. **Cummings Otolaryngology, Head and Neck Surgery**, 3-Volume Set, Paul W. Flint, Bruce H. Haughey, 6th edition, 2014
51. **Bailey's Head and Neck Surgery: Otolaryngology** (2 volume set), Jonas Johnson, Fifth edition, 2013
52. **Kanski's Clinical Ophthalmology**, Brad Bowling, 8th edition, 2015
53. **Ophthalmology**, Myron Yanoff, Yanoff & Duker, 4th edition, 2013
54. **Campbell's Operative Orthopaedics**, Frederick M. Azar, 4-Volume Set, 13th edition, 2016
55. **Turek's Orthopaedics: Principles and Their Applications**, 7Ed 2 Vol Set (Hb 2016),
56. **Campbell - Walsh Urology**, Alan J. Wein, 11th edition, 2015
57. **Glenn's Urologic Surgery**, Sam D. Graham, 8th edition, 2015
58. **Miller's Anesthesia**, 2-Volume Set, Ronald D. Miller, 8th edition, 2015
59. **Morgan and Mikhail's Clinical Anesthesiology**, John F. Butterworth, 6th edition, 2018
60. **Plastic Surgery: Indications and Practice**, Bahman Guyuron, Elof Eriksson, John A. Persing, 1 edition, 2009
61. **Grabb & Smith's Plastic Surgery**, Charles HM. Thorne, Geoffrey C. Gurtner, 7th edition, 2013

İÇİNDEKİLER

GENEL FARMAKOLOJİ

OTONOM SİNİR SİSTEMİ

KARDİYOVASKÜLER SİSTEM FARMAKOLOJİSİ

HORMONLAR

SANTRAL SİNİR SİSTEMİ

OTAKOİDLER

NON-STEROİDAL ANTİ-İNFLAMATUVAR İLAÇLAR

KEMOTERAPÖTİKLER

İMMÜNMODÜLATÖR İLAÇLAR ve DİĞER KONULAR

Hatalı olduğunu düşündüğünüz sorular ve önerileriniz için
www.tus.com/tumtussorulari
adresine yazabilirsiniz. İlgili branş hocamız size dönecektir.
Bu adreste; bu kitapla ilgili daha önce sorulmuş ve soru cevapları da bulabilirsiniz.

TUS BAŞARISI İÇİN 3 TEMEL ŞART

Tıpta Uzmanlık Sınavı (TUS), her dönem ortalama 11.000-15.000 kişinin girdiği ve yaklaşık 2.000 kişinin yerleştirildiği çoktan seçmeli bir sınavdır.

TUS, gerçek anlamda **bilenle bilmeyeni ayırdeden** bir sınavdır. Aynı zamanda, bilenler arasında **sınav performansı daha iyi olanın** öne geçtiği bir sınavdır.

TUS; genel olarak % 60 bilgi birikimini, % 20 yorum gücünü, % 20 dikkat ve konsantrasyonu ölçen bir sınavdır.

Buradan hareketle; gerçek bir başarı için her biri %33 öneme sahip üç temel şart olduğu söylenebilir.

1. **PSİKOSOSYAL SÜRECİ İYİ YÖNETİP Sürekli YÜKSEK MOTİVASYON ve ÖZGÜVEN sağlamak**
2. **Her açıdan DOĞRU BİR ÇALIŞMA SİSTEMİ**
3. **Yüksek SINAV PERFORMANSI**

Şimdi bunları tek tek inceleyelim.

PSİKOSOSYAL SÜRECİ İYİ YÖNETİP SÜREKLI YÜKSEK MOTİVASYON ve ÖZGÜVEN SAĞLAMAK

Hiç birimiz TUS çalışmak için olmasını ideal gördüğümüz şartlara sahip değiliz. Her birimizin farklı sorunları var ve olmaya devam edecek. Ayrıca var olduğunu düşündüğümüz engel ve negatif genellemeleri de çözümlemek zorundayız. Zihnimize gelen KÖTÜ SESLER'i kısıp karşıtı olan iyi sesleri artırmak çok işe yarayacaktır.

1. **GEÇMİŞİN ÇÖPLÜĞÜNDEN KURTULUN;** GELECEĞİN HAYALİNİ KURUN... Her şey hayal kurmakla başlar. Geçmişimizle boğuşmanın ve geçmişin çöplüğünde bir şeylerin peşinde olmanın sadece bize zarar verdiğini biliyoruz aslında. Bu sebeple geleceğin pozitif senaryosuna odaklanmak gerekiyor. Ve elbette geçmişten bir şeyler kullanacaksak kendi başarı hikayelerimizi motivasyon kaynağı olarak kullanabiliriz. "bir kez başarmayı öğrenmişseniz yine başarabilirsiniz.". Bizim geçmişimiz başarı kokar. Özgüven duygusuyla doludur. Bundan sonrası için de iyi bir ÖZGÜVEN'le, tam bir kazanma İNANCI ve devamlı YÜKSEK DÜZEYDE MOTİVASYON başarının ön şartıdır. Buna "BAŞARIYA İNANÇLA ODAKLANMAK"'ta denilebilir.
2. **ÜMİTLİ OLMAK...** Geleceğe sarılmak ve gelecek beklentisi dürtüsü sürekliliği sağlayacaktır. Kendi kendinize telkin edin: "Bu sınav, başarılabilen bir sınav, bunun pek çok örnekleri var, öyleyse ben de başarabilirim."
3. **DOĞRU ve ULAŞILABİLİR HEDEFLER KOYMAK...** Hedefi olanın yol haritası vardır ve herhangi biri bir hedefe ulaşmışsa siz de ulaşabilirsiniz... Aynı yollardan geçmek şartıyla...

   Ayrıca neden hangi branşı istediğini zihninde netleştiren kişinin hedefide berrak hale gelir.
4. **KONSANTRE OLUP VERİLMİ ÇALIŞMAK...** Eğer hedefler belliyse ve yol haritası netse geçilen basamaklar katlanmaya değer olacaktır.
5. **POZİTİF GERİ BİLDİRİM...** Öncelikle küçük hedefler koyup ona ulaştıkça her şeyin yolunda gittiğini kendine telkin eden insan bir sonraki hedefi daha büyük koyabilir. Buradan azar azar ama düzenli çalışmaya başlayıp tedricen tempo ve konsantrasyonu artırmanın daha doğru olduğu sonucu da doğal olarak çıkacaktır.
6. **ÖZGÜVEN...** Özgüven; hayal kurup, ümitli olabilen, doğru hedefler koyup onlara ulaşabilen ulaştıkça başarma inancı gelişen insanlarda gelişir ve kuvvetlenir. Aslında başarının en önemli şartı "Kendine Güven"'dir.

HER AÇIDAN DOĞRU BİR ÇALIŞMA SİSTEMİ UYGULAYABİLMEK

TUS; çalışanın başardığı bir sınav olduğuna göre doğru bir çalışma sistemi vazgeçilmezdir. Bunun da bazı gereklilikleri vardır.

1. **DOĞRU KAYNAK SEÇİMİ...** Sınava kadar var olan zamana, kişiye, bazal bilgi durumuna göre kaynak seçimleri değişebilir. Her kişi; kendisine en uygun kaynak seçimini kendisi yapmalıdır. Artık harika kaynaklar var. TUS hangi kaynaklardan soruluyorsa o kaynaklardan hazırlanmış fasiküller halindeki ders notlarımızdan tutun da dünyanın en üst standartlarında çıkardığımız prospektus serisine kadar pek çok boyuttaki kitabımız farklı ihtiyaç ve beklentilere rahatlıkla cevap verecektir.
2. **DOĞRU PROĞRAMLAMA ve ZAMAN YÖNETİMİ...** Boş zamanınız tahmin ettiğinizden çok daha fazladır. Yeter ki siz onu fark edin ve değerlendirin.
3. **DÜZENLİ ÇALIŞMA...** Zig-zag'lar çizen düzensiz çalışma periyotları zarar verir.
4. **TUS'A SPESİFİK ÇALIŞMA...** Kitapları çalışırken, temel bilgi edinmek yerine sınavda çıkabilecek sorulara yönelik çalışma yöntemini izlemek önemlidir. Unutmayın: "TUS; detaylarda boğulacağınız bir sınav değildir. TUS; temel bilgilerin çok iyi yorumlanmasının istendiği bir sınavdır. Sadece 10 15 soru detaydır ya da sorunludur.
5. **ÖZET, ENTEGRASYON VE TEKRARLAR...** Sık tekrarlanan, özetlenen ve derlenen bilgiler **kişiselleşir** yani artık sizin bilgileriniz olur.
6. **SON 20 GÜNÜ VERİMLİ GEÇİRMEK...** Tüm bilgileri tekrar edebilecek ve mümkünse çıkmış tüm soruları çalışabilecek bir program şarttır. Bunun için profesyonel bir yardım isteyenler için TUSDATA TUS KAMPI harika bir seçenek olabilir.
7. **DOĞRU DERSANE YARDIMI...** Daha hızlı olabilmek için, motive kalabilmek için, Bilgilerin neresinin neden önemli olduğunu kolayca fark edebilmek için, hangi bilginin hangi şekillerde soru olarak gelebileceğini kolayca fark edebilmek için artık ülkemizin her yerinde en profesyonel eğitmenlerle her hafta ülkemizin 27 iline misafir oluyoruz.

YÜKSEK SINAV PERFORMANSI

Çok üst düzey bir motivasyonla, düzenli bir şekilde ve verimli çalışan bir çok meslektaşımız sınavda başarısız olabilmektedir. Yüksek sınav performansının önemli bazı gereklilikleri şunlardır.

1. **BOLCA DENEME SINAVI** İLE EGZERSİZ **YAPMAK...** tahmin ettiğinizden çok işe yarayacaktır. Hem hatalarınızı tespit edersiniz hem de o 3,5 saati en iyi nasıl geçirebileceğinizin planlarını yaparsınız.
2. **RAHAT OLMAK...** Önceden telkinle hazırlanarak ve normal bir olay gibi davranmak... Emin olun ki gergin olmaktan çok iyidir.
3. **OLUMLU OLMAK...** Her şeyin iyi gideceğini düşünmek ve sınav esnasında her şeyin iyi gidiyor olduğunu sık sık telkin etmek... Ve bunu inanarak yapmak. Aksi senaryo zaten felaket değil midir?

   Yanlış bir kaç soru yapınca kızan ve gerilen bir hekim, daha sonraki kolay soruları da yanlış yapmaya adaydır. 70 puan almak için 3 5 soruyu yanlış yapmaya hakkınız olduğunu biliyor muydunuz?
4. **BASİT DÜŞÜNMEK...** Kompleks mekanizmalar üretmek sizi genellikle doğru cevaptan uzaklaştırır. "Soruyu soran kişi hangi verileri vermiş ve hangi bilgimi test ediyor?" şeklinde bakış açısına sahip olabilmek işin çoğunu zaten halledecektir.
5. **SORUYU DOĞRU ANLAMAK...** Her veriyi iyi algılayıp doğru cevaba gidecek şekilde kullanabilmek... "Soru demek veri demektir."
6. **ŞIKLARI İYİ ANALİZ ETMEK...** önyargısız hareket edin 1-2 değil 5 seçenek olduğunu hatırlayın ve bu 5 seçenekten en doğru olanını bulun. Cevabını ilk anda bulamadığınız bazı soruların doğru cevabına belki de şıkları kıyaslayarak ulaşabilirsiniz.
7. **POZİTİF GERİ BİLDİRİM...** Doğru yaptığınızı düşündüğünüz her sorudan sonra "her şey iyi gidiyor" diyebilmek...

   Özetle "Verileri iyi yakala, hangi bilginin sorgulandığı konusunda uyanık ol, 5 seçeneği de irdele ve en doğrusunu **işaretle,** her şeyin iyi gittiğini düşün ve bir sonraki soruya geç...... bu kadar basit, sadece bunun için ustalaşmanız gerekiyor.



GENEL FARMAKOLOJİ

FARMAKOLOJİYE GİRİŞ - ABSORBSİYON - İYON TUZAĞI

1. **Aşağıdaki konulardan hangisi farmakokinetik dalının ilgi alanına girmez?** (Nisan 2015 Orijinal)

   A) İdrarda ana ilaç ve metabolitlerini hangi oranda bulunduğunun gösterilmesi
   B) İlaçların karaciğerdeki metabolizma hızlarının karşılaştırılması
   C) İlaçların reseptörlere bağlanma kinetiğinin hesaplanması
   D) İlaçların farklı dokulara ne oranda geçtiğinin belirlenmesi
   E) İlaçların ağız içi mukozasından emilip emilmediğinin araştırılması

Doğru cevap: C

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Aşağıdakilerden hangisi farmakodinaminin ilgi alanına girer? (Nisan 2015 BENZERİ)

A) Heparinin koagülasyonu inhibe etmesi
B) Aspirinin bazik idrarda iyonize olması
C) Minoksidil'in aktif metabolitine dönüşümü
D) Östrojenin sülfat ile konjugasyonu
E) Metildopa'nın presistemik eliminasyonu

Doğru cevap: A

Farmakolojinin iki temel alanından biri olan farmakokinetiğin (diğeri farmakodinamik) ilgi alanının ne olduğu sorulmuştur.

Farmakokinetik başlığı altında ilaçların (1) absorpsiyonu, (2) dağılımı, (3) metabolizması ve (4) atılımı incelenmektedir. Farmakodinamik ise ilaç etkisinin mekanizmalarını, ilaç-reseptör ilişkilerini inceler. Bu nedenle "C" seçeneği farmakokinetiğin değil, farmakodinamiğin ilgi alanına girer ve sorunun cevabıdır.

İdrarda ana ilaç ve metabolitlerini hangi oranda bulunduğunun gösterilmesi, farmakokinetiğin **"ilaçların atılımı"** konusunu kapsar.

İlaçların karaciğerdeki metabolizma hızlarının karşılaştırılması, farmakokinetiğin **"ilaçların metabolizması"** konusunu kapsar.

İlaçların farklı dokulara ne oranda geçtiğinin belirlenmesi, farmakokinetiğin **"ilaçların dağılımı"** başlığını ilgilendirir.

İlaçların ağız içi mukozasından emilip emilmediğinin araştırılması ise farmakokinetiğin **"ilaçların absorpsiyonu"** konusunu ilgilendirmektedir.

Farmakodinami, ilaç etkisinin mekanizmalarını, ilaç-reseptör ilişkilerini inceler. Heparinin koagülasyonu inhibe etmesi ise ilaç etkisidir ve farmakokinetiğin değil farmakodinamiğin ilgi alanıdır.

Farmakokinetik ise ilaçların absorpsiyonu, dağılımı, metabolizması ve atılımı incelenmektedir.

İyonizasyon, farmakokinetiğin aşamalarından absorsiyon ve dağılımı etkileyen bir olaydır.

Presistemik eliminasyon, ilacın absorbsiyonunu etkileyen bir olaydır.

Aktif metabolite dönüşüm ve konjugasyon reaksiyonu metabolizma ile ilgili reaksiyonlardır.

FARMAKOKİNETİK FAZ: İlacın vücuttaki hareketlerini inceler (Absorbsiyon, dağılım, biyotransformasyon, eliminasyon)	FARMAKODİNAMİK FAZ: İlacın biyokimyasal ve fizyolojik etkileri ile etki oluşturma mekanizmalarını inceler
Absorbsiyon: İlacın uygulama bölgesinden kan dolaşımına ulaşmasıdır	**Farmakodinamik etki mekanizmaları:** 1) İlacın reseptörle etkileşimi 2) İlacın enzimi aktive veya inhibe etmesi 3) İlacın membran transport sistemlerini inhibe etmesi 4) İlacın iyon kanallarıyla etkileşmesi 5) İlacın vezikülleri boşaltması 6) İlacın etken maddeyi nötralize etmesi 7) İlacın antimetabolit oluşturması
Dağılım: İlacın kandan etki göstereceği dokulara ulaşmasıdır	
Biyotransformasyon (metabolizma): İlacın su çözünürlüğü artmış metabolitlerine dönmesi ve biyolojik aktivitesinin değişmesidir.	
Eliminasyon: İlacın vücuttan uzaklaştırılmasıdır	

2. Aşağıdakilerden hangisi iki ayrı ilacın aynı farmasötik formda birleştirilmesinin nedeni olamaz? (Nisan - 89)

A) Endikasyon arttırımı
B) Yan etkileri azaltma
C) Sinerjistik etki elde etme
D) Farmasötik şekil sayısını azaltma
E) Bağımlılık potansiyelini azaltma

Doğru cevap: D

Farmasötik şekil sayısını azaltma ilaçların aynı formda birleştirilme nedeni olamaz.

Müstahzarların Kombine Edilme Amaçları

1- Sinerjistik etki elde etmek
2- Yan etkileri azaltmak
3- İlaç alımını kolaylaştırıp hastanın uyumunu arttırmak.
4- Endikasyonlarının sayısını arttırmak
5- İlacın bağımlılık potansiyelini azaltmak
6- Maliyeti düşürmek

3. Reçetedeki "aa" kısaltmasının anlamı aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan-90, Eylül-93)

A) Her ikisinden eşit miktarda
B) Oral yoldan
C) Yatarken
D) Günde 2 kez
E) Yemekten önce

Doğru cevap: A

Reçete Kısaltmaları ve Anlamları

- **Rx, Rp**: Alınız
- **aa** (ana): Her birinden
- **po** (per oral): oral yoldan
- **pr** (per rektal): Rektal yoldan
- **supp**: Suppozituar
- **Aq** (Aqua): Su
- **ou** (oculus utro): Her iki göze
- **ac** (ante cibum): yemekten önce
- **pc** (post cibum): yemekten sonra
- **hs** (hora somni): yatarken
- **bid** (bis in die): Günde 2 kez
- **tid** (ter in die): günde 3 kez
- **qid** (quarter in die): Günde 4 kez

4. Plazma hacmi aşağıdakilerden hangisiyle ölçülür? (Nisan - 88)

A) İnülin
B) Evans mavisi
C) Gram boyası
D) Kongo kırmızısı
E) Metilen mavisi

Doğru cevap: B

Evans mavisi, plazma proteinlerine çok sıkı bağlandığı için sadece plazmada dağılır ve bu sayede plazma hacmini ölçmede kullanılır.

Kapiller duvarı geçemeyecek kadar büyük molekül ağırlığına sahip heparin ve dekstran; plazma hacmini ölçmek amacıyla kullanılabilir.

Vücut Sıvılarının Hacimlerinin Ölçümünde Kullanılan Maddeler

- **Toplam vücut sıvı hacmini hesaplamada kullanılanlar**
  - Antipirin, Döteryum oksit, Alkol
- **Ekstraselüler sıvı hacmini hesaplamada kullanılanlar**
  - Rafinoz, Mannitol, İnulin
- **Plazma hacmini hesaplamada kullanılanlar**
  - Evans mavisi, Albumin, Gama globulin, Fibrinojen
  - Sadece plazmada dağılan ilaçlar: Heparin, Dekstran
- **Kan hacmini hesaplamada kullanılanlar**
  - Krom, Fosfor izotopları

5. İlaçların farmakokinetik özelliklerini etkileyen aşağıdaki değişikliklerden hangisi geriatrik yaş grubu için geçerli değildir? (Eylül 2014 Orijinal)

A) Vücut su oranının azalması
B) Serum albümin miktarının azalması
C) Vücut yağ oranının azalması
D) Böbrek ağırlığının azalması
E) Hepatik kan akımının azalması

Doğru cevap: C

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

İlaçların farmakokinetiğini etkileyen aşağıdaki faktörlerden hangisi yeni doğan ve bebekler için geçerli değildir? (Eylül 2014 BENZERİ)

A) Sıvı kompartmanların oranı erişkinlerden fazladır
B) Plazma proteinlerine bağlanma oranı yüksektir.
C) Yağ dokusu erişkinlerden daha düşüktür.
D) Böbreklerin glomerüler filtrasyon yeteneği azdır.
E) Karaciğerin metabolize etme yeteneği azdır.

Doğru cevap: B

Yaşlılıkta vücut fizyolojisi değiştiği için, ilaçların farmakokinetiği de değişebilir.

Yaşlılarda yağsız vücut kütlesinde (lean body mass) azalma olur. Bunun anlamı özellikle kas kütlesinde azalmadır. Buna karşın adipoz doku yüzdesinde artış olur.

Yaşlılık:

Mide asit salgısı azalır ve ince barsak villuslarında atrofi oluşur.

Kas kitlesinin azalması, yağ kitlesinin artması ve plazma albuminin azalması gibi nedenlerden dolayı, ilaçların dağılım hacimlerinde değişiklikler olur.

Karaciğerin metabolize etme oranı düşüktür (mikrozomal enzimlerin etkinliği azalmıştır).

GF ve tübüler salgılanma fonksiyonları azalmıştır.

Yaşlılarda özellikle SSS ilaçlarına karşı duyarlılık artmıştır. Antikolinerjik ilaçların santral etkilerine duyarlılık artmıştır.

Ayrıca β-reseptör ve insülin reseptörlerinin sayısında azalma olur.

Bu nedenlerden dolayı yaşlılarda etkisi artabilen ilaçların en önemlilerini aşağıdaki tabloda özetlersek;

- Oral antikoagülanlar
- Oral antidiyabetikler
- Hipnosedatif ilaçlar
- Narkotik analjezikler
- Nöroleptikler
- Antikolinerjik ilaçlar
- Diüretikler
- Non steroidal anti inflamatuvar ilaçlar

Yenidoğanlar ve bebekler:

Sıvı kompartmanların oranı erişkinden fazla, yağ dokusu ise daha düşüktür.

Plazma proteinlerine bağlanma azdır. Yenidoğan ve bebekte salisilat, penisilinler, sülfonamidler, fenitoin, fenobarbital ve imipraminin proteine bağlanma oranı düşüktür. Sülfonamid antibiyotikler bilirubini albüminden ayırarak fazla miktarda bilirubinin beyine girmesine yol açarak kernikterusa neden olur.

Yenidoğanlarda glomerüler filtrasyon, renal kan akımı ve tübüler salgılanma fonksiyonları yetersizdir. Yenidoğanlarda renal eliminasyon hızı erişkine göre düşük olan bazı önemli antibiyotikler ampisilin ve aminoglikozidlerdir. Buna karşın yürüme çağındaki çocukların eliminasyon ve metabolizmadaki artış nedeniyle daha büyük çocuklar ve erişkinlerden daha kısa eliminasyon yarı ömürlerine sahip olabilirler (örneğin diazepam).

Kan beyin bariyeri tam oluşmamıştır.

Yenidoğanlarda epidermal bariyerin (stratum corneum) inceliği ve cildin hidrasyonunun görece fazla olması nedeniyle ciltten emilim artmıştır. Cilde lokal uygulanan ilaçla sistemik toksisite olasılığı artmaktadır (örneğin antihistaminikler).

Karaciğerin metabolize etme yeteneği azdır (mikrozomal enzimler yeterli düzeyde değildir). Bu nedenle yenidoğanda yarı ömürleri uzayan bazı ilaçlar; Kloramfenikol Teofilin

6. Aşağıdaki ilaç etkilerinden hangisine karşı yaşlı hastalarda duyarlılık <u>artmaz</u>? (Nisan - 2000)

A) Antikolinerjik ilaçların santral etkileri
B) İzoproterenolün taşikardi yapıcı etkisi
C) Oral antikoagülanların antikoagülan etkileri
D) Benzodiazepinlerin trankilizan etkileri
E) Morfinin analjezik etkisi

Doğru cevap: B

Yaşlılarda bazı ilaçlara karşı cevaplar değişiklik gösterir. Bu değişikliklere en fazla sebep olan nedenler ilacın metabolizması ile ilgili olanlardır.

Yaşlılarda izoproterenolün taşikardi yapıcı etkisine karşı bir duyarlılık azalması (reseptör azalmasına bağlı) gözlenir. Yaşlılarda insüline duyarlılık da azalır.

7. Aşağıdakilerden hangisinin plazma yarılanma ömrü diğerlerine göre <u>daha kısadır</u>? (Nisan - 2002)

A) Amiodaron **B)** Sodyum nitroprussiyat
C) Guanetidin **D)** Dijitoksin
E) Guanedrel

Doğru cevap: B

İlaçların yarılanma ömürleri en kısa ve en uzun olanlar şeklinde sıklıkla soru olarak karşımız çıkabilir.

Seçenekler içinde plazma yarılanma ömrü en kısa olan; hipertansif kriz ilacı olan Na nitroprussiyat'tır.

Amiodaron: En uzun etkli antiaritmik ilaçtır.

Guanetidin, Guanedrel: Etkileri çok uzun olan (120 saat) yalancı nörotransmitter özelliği gösteren, antihipertansiflerdir.

Dijitoksin: En uzun etkili dijital türevi pozitif inotropik ilaçtır.

8. Presinaptik uçta aşağıdaki iyonlardan <u>özellikle</u> hangisinin geçirgenliğinin artışı, nöromediyatör salınımı ile ilgilidir? (Eylül - 88)

A) Sodyum **B)** Potasyum
C) Klor **D)** Magnezyum
E) Kalsiyum

Doğru cevap: E

Aksiyon potansiyeli sinir ucuna ulaştığında presinaptik bölgede voltaja duyarlı kalsiyum kanallarının açılmasını sağlar. İntrasellüler kalsiyum yükselmesiyle sinaptik aralığa salınan nörediyatör miktarı da yükselir.

Nörotransmitterlerin Salınım Fizyolojisi

1. Hücreye sodyum (Na^+) girişi ortaya çıkan depolarizasyon, nöronu uyarır
2. Sitoplazmada sentezlenen nörotransmitterin salınabilmesi için vezikül içine girmesi gerekir
   - Nörotransmitteri vezikülde depolayan taşıyıcı: Vezikül ilişkili transporter (VAT)
3. Vezikülün hareketi ve salınımı için içeri kalsiyum alınmalıdır (N tipi Ca^{2+} kanalları)
4. Ayrıca vezikül hareketine ve füzyonuna yardımcı olan proteinler gereklidir
   - Sinaptobrevin, Sinaptotagmin

9. İlaç ve reseptör arasında gelişebilecek <u>en kuvvetli</u> bağ aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan - 93)

A) İyon-dipol **B)** Kovalent
C) Hidrojen **D)** Van der Waals
E) Ester

Doğru cevap: B

Kovalent bağ ilaç etkileşimlerinde en kuvvetli bağdır. Elektronların paylaşılmasıyla kurulur. Kovalent bağ geliştiğinde, etki genellikle irreversible'dır.

En zayıf bağ ise van der Waals bağlarıdır.

10. Aşağıdaki ilaç uygulama şekillerinden hangisi, sistemik etki elde etmek için kullanılmaz? (Nisan - 2000)

A) Rektum içi
B) İntranazal
C) İntraartiküler
D) Sublingual
E) Transdermal

Doğru cevap: C

Soru ilaç uygulama yollarını sorgulamaktadır. Sorunun çeldirici şıkkı olan transdermal uygulamaya dikkat etmek gerekir.

Seçenekler içinde sadece intraartiküler uygulamada sistemik etki elde edilmez.

İLAÇ UYGULAMA ŞEKİLLERİ

Lokal Uygulama Şekilleri

- Topikal, Oftalmik
- **Perkütan:** Geçirgenlik düzeyi: Skrotum > Kulak arkası > Sağlı deri > Göğüs > Ön kol > Bacak
- **İntrakütan:** İlaç miktarı 0,1 ml'yi geçmemelidir.
- İntraartiküler, İntrakardiyak, İntraplevral, İntraperitoneal, İntrauterin, İntratekal (L3-L4 aralığı), İntravajinal (Ovül, Köpük, Jel), İntraüreteral (Buji), Bukkal (Lolipop)

Sistemik Uygulama Şekilleri

- Gastrointestinal Sistem (GİS) kullanılıyor ise: Enteral uygulama olarak adlandırılır. Avantajları: Basit, Ucuz, Kullanışlı, Ağrısız, Enfeksiyon riski düşük
    - o Oral
    - o **Sublingual:** Nitratlar, Piroksikam, Buprenorfin, Nifedipin
    - o **Rektal:** Tiopental, Diazepam, Parasetamol, Aspirin, Pentazosin
- GİS dışı, penetrasyon gerçekleşen ve sistemik etki oluşturan uygulama yollarıdır.
    - o İntramusküler (IM), İntravenöz (IV), Subkütan (SC)
- Transdermal (TTS)

İlaç Uygulama Şekilleri

- **Oral:** Karaciğerde yüksek oranda presistemik eliminasyon ihtimali vardır. En fizyolojik ve ekonomik yöntemdir.
- **İntravenöz**
    - o Yüksek biyoyararlanım (≅%100) vardır o Hızlı cevap gelişir
    - o İyi tercih: Geniş, yüksek molekül ağırlıklı irrite edici ilaçların uygulanmasında
    - o Kötü tercih: Lipofilitesi yüksek olan ilaçlarda
- **İnhalasyon:** Hızlı absorbsiyon, hızlı etki vardır
    - o Örnek: Astım ilaçları (beklometazon, salbutamol, ipratropiyum)
- **Rektal & Sublingual**
    - o Presistemik eliminasyonu azaltan enteral ilaç uygulama şekilleridir
    - o **Rektal uygulama:** Şuuru kapalı, kooperasyonu düşük, aspirasyon ihtimali yüksek hastalarda tercih edilir. Çocuklarda sistemik etki oluşturmada pratik bir yöntemdir.
    - o **Rektal uygulamayla sistemik ve lokal etki elde edilebilir:** Çocuklarda parasetamol (Paranox suppozituar®) uygulaması ile sistemik, hemoroidi olan hastalarda analjezik amaçla lidokain (Anestol pomad®) uygulaması ile lokal etki elde edilebilir.
- **Subkütan:** Yavaş salınım istenen ve çözünürlüğü düşük süspansiyonlarda tercih edilir
- **Topikal:** istemik yan etkiyi azalmak için (Dermatoloji, Oftalmoloji) kullanılır
- **İntratekal:** Beyin-kan bariyerini geçişi zor olan ilaçlarda tercih edilir
    - o Örnek: Metotreksat (antineoplastik), Bupivakain (lokal anestezik)
- **Transdermal:** Yavaş absorbsiyon (cilt kalınlığı nedeniyle) ve uzamış etki gözlenir

11. Aşağıdakilerden hangisi pasif diffüzyon ile emilen ilaçların emilim hızlarını etkilemez? (Eylül - 2001)

A) İlacın molekül büyüklüğü
B) İlacın uygulandığı yerdeki konsantrasyonu
C) İlacın lipit/su partisyon katsayısı
D) İlacın uygulandığı yerden geçen kan akımının hızı
E) İlacın dissosiyasyon sabiti

Doğru cevap: E

Şıklardan dört tanesi ilaçların farmakokinetiğini, bir tanesi ise ilaçların farmakodinamiğini belirler...

Dissosiyasyon sabiti (KD) ilacın farmakodinamik özelliğini belirleyen parametrelerden biridir. Absorbsiyon ile herhangi bir ilişkisi yoktur. KD50, reseptörlerin yarısının işgal edilmesi için gerekli ilaç konsantrasyonudur.

ABSORBSİYONU HIZINI ETKİLEYEN PARAMETRELER

1. **Farmasötik Şekile Göre Hız**
    - o Sıvı haldeki ilaç > Toz haldeki ilaç > Katı haldeki ilaç
    - o Genellikle: Çözelti > Emülsiyon Süspansiyon > Kapsül > Tablet
    - o Sıvı haldeki ilaçların küçük taneciklerine ayrışması (disintegrasyon) ve sıvı ortamda çözünmesi (dissolüsyon) gerekmediği için, katı haldeki ilaçlara göre absorbsiyon süreçleri daha erken ve hızlı başlar

2.Molekül Büyüklüğüne Göre Hız

- Küçük > Büyük
- Küçük moleküler yapıya sahip ilaçlar bariyerleri daha kolay geçer
- Bazen ilaçların molekül yapısı büyütülerek absorbsiyon hızları azaltılmaya çalışılır
  - o Örnek: İlaçların spionat türevleri (Testosteron-spionat, Estrojen-spionat)

3. Doku Kan Akım Hızına Göre

- Kan akım hızı arttıkça: Absorbsiyon hızı artar
- Çünkü absorbe edilen ilacın kan akımı ile uzaklaştırılması, iki ortam arası konsantrasyon farkının korunmasına hizmet eder, bu da absorbsiyon hızını arttırır
- Doku kan akım hızını azaltan durumlar absorbsiyonu azaltır
  - o Örnek: Şok, Hipotansiyon, Konjensif kalp yetmezliği, Miksödem, Arter oklüzyonu

4. Absorbe Edilen Yüzeyin Genişliğine Göre

- Yüzey genişledikçe: Absorbsiyon hızı artar
- Bazı ilaçlar gastrointestinal sistemde toksik etki oluşturarak (absorbsiyon yüzeyini zedeleyerek) diğer ilaçların absobsiyonunu azaltabilirler
  - o Örnek: Neomisin, Kolçisin, PAS (Para-Aminosalisilat-Sodyum)

5. Peristaltizm

- Gastrointestinal sistemde en önemli absorbsiyon segmenti ince bağırsaklardır. Bunun nedeni ince bağırsaklarda villus sayı, uzunluk ve alanının geniş olması ve kanlanmanın fazla olmasıdır.
- Bu nedenle ilaçların ince bağırsaklara geçiş hızını arttıran veya burada kalış süresini arttıran durumlar oral uygulamada absorbsiyonunu arttırır.
- **Absorbsiyon hızı;** mide boşalma hızı ile ilişkilidir. Absorbsiyon miktarı; ilacın ince bağırsaklarda kalış süresi ile ilişkilidir. Cmax ve Tmax; absorbsiyon hızı hakkında bilgi verir. EAA ise; absorbsiyon miktarı hakkında bilgi verir.
- **Örneğin:**
  - o Mide boşaması hızlanınca absorbsiyon hızı: Artar
  - o Bağırsak hareketleri hızlanınca absorbsiyon miktarı: Azalabilir

6. Lipofilite & İyonizasyon (Partition Coefficient)

- **Lipofilik (= Noniyonize):** Yağda çözünen (= yağı seven) madde demektir
- **Hidrofilik (= İyonize):** Suda çözünen (= suyu seven) madde demektir
- İlaçların lipofilik veya hidrofilik olması sabit bir parametre değildir. İlacın yapısına ve ortamın pH'sına göre değişkenlik gösterir.
  - o Asit ilaç asit ortamda iyonize olamaz (lipofilik formda bulunur)
  - o Asit ilaç bazik ortamda iyonize olur (hidrofilik formda bulunur)
- İlaçlar için değişmeyen sabit parametre: pKa'dır
- **pKa:** İlaçların %50'sinin iyonize olabilmesi için gerekli ortam pH değeridir.

7. Gastrointestinal sistem içinde kompleks oluşumu (= Şelasyon)

- Oluşan kimyasal kompleksin molekül büyüklüğü artar
- Böyle bir durumda her iki ilacın da absorbsiyonu ve etkinliği azalır

8. Safra salgısı1

- **Safranın artması:** Lipofilik ilaçların absorbsiyonunu arttırır
  - o Örnek: Safra ile absorbsiyonu artan ilaçlar: Diazepam, Griseofulvin, Spironolakton

9. Besinler ile birlikte alım

- Eğer absorbsiyon düzeyinde ilaç ve besin yapıtaşları arasında yarışma olursa:Absorbsiyon azalır, çünkü taşıyıcı miktarı sabittir.
  - o Örnek: Tok karna absorbsiyonu azalan ilaçlar: Ampisilin, Levodopa, Tetrasiklin, İzoniazid, Metotreksat

10. Aynı taşıyıcı için yarışma

- Taşıyıcı sayısı belirli olduğu için, aynı taşıyıcı ile taşınan ilaçlar ve maddeler birbirinin absorbsiyonunu azaltır o Örnekler: Proteinli yiyecekler ile levodopa, Fenitoin ve folik asit

11. P-glikoprotein

- İlaçların dışa doğru efflüksünü sağlayan, yani absorbsiyonu azaltan aktif transport pompalardır
- Hepatositlerde ilaçların safra ile atımında da görevlidirler
- Özellikle bağırsaklarda, beyin-kan bariyerinde ve plasentada bulunur
- Bu proteinlerin inhibisyonu: İlaçların absorbsiyonunu, plazma seviyesini, beyin-omurilik sıvısındaki (BOS) konsantrasyonunu ve plasentadan geçişini arttırır

12. Aşağıdakilerden hangisi bir ilacın plasental bariyeri aşmasını zorlaştırır? (Aralık - 2010)

A) İyonizasyonunun yüksek olması
B) Yağda çözünürlüğünün fazla olması
C) Maternal proteinlere düşük oranda bağlanması
D) Molekül ağırlığının küçük olması
E) Plasental metabolizmasının düşük olması

Doğru cevap: A

Farmakokinetiğin 4 aşamasından ilki olan absorbsiyonu etkileyen en önemli parametrelerden biri ilaçların lipofilite ve iyonizasyondur. Soruyu çözebilmek için lipofilite, hidrofilite, iyonize, noniyonize terimlerinin ne demek olduğunu iyi bilmek gerekir...

İyonize ilaçlar hidrofilik iken, noniyonize ilaçlar lipofiliktir ve membranları kolaylıkla geçebilirler. Yağda çözünürlük (lipofilite), küçük molekül ağırlığı, absorbsiyon alanının büyüklüğü ve genişliği genel olarak absorbiyonu olumlu etkiler.

Hidrofilite ilacın iyonizasyonu ile ilişkilidir ve hidrofilik ilaçların membrandan geçişleri lipofiliklere göre daha azdır. Detaylı bilgi için bir önceki sorunun açıklamasını inceleyiniz.

13. İlaçların plasentadan geçişlerini sınırlandıran özellik; aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül - 2011)

A) İlaçların lipofilikliğinin yüksek olması
B) İlaçların iyonizasyon oranının düşük olması
C) Plasentada p-glikoprotein ekspresyonunun yüksek olması
D) İlaçların molekül büyüklüğünün küçük olması
E) İlaçların plazma proteinlerine düşük oranda bağlanması

Doğru cevap: C

Daha önce benzeri sorulmuş bir bilgi, absorbsiyonu etkileyen parametrelere iyi hakim olmak lazım...

P-glikoproteinler; effluks yapar. Ekspresyonlarının yüksek olması; plasental geçişi azaltır.

Bir ilacın **lipofilitesinin yüksek** olması ya da diğer bir ifade ile **iyonizasyon** oranının **düşük** olması membran **geçişini** her zaman **kolaylaştıran** faktörlerdir. Dolayısıyla lipofilitesi yüksek yani iyonizasyonu düşük olan ilaçlar plasental geçişi fazla olan ilaçlardır.

Molekül büyüklüğü ile absorpsiyon arasında **ters bir orantı** vardır. Molekül büyüdükçe absorpsiyon azalır, molekül küçüldükçe absorpsiyon artar. Dolayısıyla molekülün küçüklüğü plasental geçişi artıracaktır.

İlaçlar **plazma proteinlerine bağlandıklarında** molekülleri büyüdüğü için dokular arası **geçiş yavaşlamaktadır.** İlacın plazma proteinine düşük oranda bağlanması plasental geçişi artırıcı bir faktördür.

P-GLİKOPROTEİNLER (MDR : Multi-drug resistance)

- P-glikoproteinleri: ABC (ATP-binding cassette) transporter ailesinin MDR/TAP alt grubunun üyesidirler.
  - Bulundukları yerler: İntestinal epitel, Hepatosit, Renal proksimal tübül, Beyin-kan bariyeri, Testis-kan bariyeri, Plasenta

P-glikoprotein İnhibitörleri

- **Kalsiyum kanal blokörlerinden:** Verapamil, Diltiazem
  - Bu ilaçlar özellikle antineoplastikler ve antiprotozoonlara karşı gelişen direnci (effluks ile gelişen direnci) azalmak için kullanılırlar.
- **Antiaritmiklerden:** Amiodaron, Kinidin
  - Bu ilaçlar, bu nedenle dijitallerin çizgili kaslarda sekestrasyonunu engelleyerek etkisini arttırabilir.
- **Antibiyotiklerden:** Ketokonazol, İtrakonazol, Eritromisin, Siklosporin
- **Greyfurt suyu:** Fumarokumarin
- Bu proteinler ile effluks'a uğrayan ilaçlar (Digoksin, Siklosporin, Sakinavir) ile birlikte alındıklarında toksik etkilerin oluşmasına neden olabilirler.

14. Hücre içine giren ilacı dışarı atarak; ilaçlara karşı direnç gelişmesine neden olan taşıyıcı aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül 2012)

A) Na^+- K^+ ATPaz **B)** Proton pompası
C) Na^+- K^+- $2Cl^-$ taşıyıcısı **D)** Na^+- Cl^- taşıyıcısı
E) p-Glikoprotein

Doğru cevap: E

P-glikoprotein ilaçların barsak epitel hücrelerinden aktif olarak lümene eflüksünde (atılımında) rol oynayan bir pompa sistemidir. P-glikoprotein inhibisyonu ilaçların plazma seviyelerinde artışa neden olabilir. Detaylı bilgi için bir önceki sorunun açıklamasını inceleyiniz.

A seçeneğindeki Na-K ATPaz, istirahat membran potansiyelinin oluşmasını sağlayan pompadır.

B seçeneğindeki, proton pompası (H-K ATPaz) omeprazol ... gibi peptik ülser ilaçlarının hedefidir ve paryetal hücrede asit salınımını sağlar.

C seçeneğindeki, Na^{+-} K^{+-} $2Cl^-$ taşıyıcısı, loop diüretiklerin hedefidir. Böbrek de henle çıkan kalın kolunda bulunur.

D seçeneğindeki, Na^{+-} Cl^- taşıyıcısı, tiyazid grubu diüretiklerin hedefidir. Distal tübül de bulunur.

15. Migren nöbeti tedavisinde kullanılabilen aspirin; aşağıdakilerden hangisiyle birlikte verilirse etkisi <u>daha kısa</u> sürede ortaya çıkar? (Nisan - 2007)

A) İnce bağırsak kan akımını azaltan propranolol ile
B) Bağırsak epitelini tahriş eden neomisin ile
C) Tükürük salgısını artıran potasyum iyodür ile
D) Mide boşalmasını hızlandıran metoklopramid ile
E) Laksatif etki gösteren bisakodil ile

Doğru cevap: D

Mide boşalmasını hızlandıran metoklopramid absorbsiyon yüzeyi villuslar nedeniyle çok geniş olan ince bağırsaktan ilacın daha hızlı emilimini sağlayacağı için ilaçların absorbsiyonunu arttırır.

Mukozal kan akımı artarsa absorbsiyon hızlanır. İnce bağırsak kan akımı azalırsa absorbsiyon yavaşlar. Barsak epiteli tahriş olunca da absor siyon yavaşlar.

Tükürük salgısının artması ile absorbsiyon arasında direkt bir ilişki yoktur.

Bir laksatif olan bisakodil gastrointestinal pasajı hızlandırarak absorbsiyonu azaltacaktır.

Molekül büyüklüğü, lipofilite, iyonizasyon, ilaç konsantrasyonu, mukozal kan akımı, ilaç moleküllerinin fiziksel özellikleri absorbsiyonu belirleyen başlıca parametrelerdir.

16. Aşağıdaki ilaçlar ağız yolundan kullanıldıklarında, ilk geçiş etkisi nedeniyle hangisinin biyoyararlanımı diğerlerine göre daha düşüktür? (Eylül 2015 Orijinal)

A) Amoksisilin
B) Diazepam
C) Lityum
D) Morfin
E) Fenobarbital

Doğru cevap: D

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Aşağıdaki ilaç çiftlerinden hangisi karaciğerde yüksek oranda presistemik eliminasyona uğrar? (Eylül 2015 BENZERİ)

A) Ampisilin – Amoksisilin
B) Propranolol – Naloksan
C) Nikotin - Lorazepam
D) Progesteron – Nitrogliserin
E) Pentobarbital - İzoproterenol

Doğru cevap: B

Soruda genel farmakolojinin önemli konularından olan presistemik eliminasyon (ilk geçiş etkisi) sorgulanıyor.

Presistemik **eliminasyon** gastrointestinal sistemden emilen ilaçların öncelikle karaciğere gelip burada büyük oranda parçalanması ve sistemik dolaşıma çok düşük miktarlarda geçmesidir. Yani ilacın biyoyararlanımının belirgin olarak azalmasıdır. Bir narkotik analjezik olan morfin presistemik eliminasyona yüksek oranda uğrar ve biyoyararlanımı azalır.

Presistemik eliminasyon örnekleri

Karaciğerde presistemik eliminasyon örnekleri

- Beta blokörler: **Propranolol,** Labetolol, Metoprolol
- Narkotik analjezikler ve antagonistleri: **Morfin, Naloksan**
- Trisiklik antidepresanlar: Amitriptilin, İmipramin, Nortriptilin
- Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar: Aspirin
- Steroidler: Kortizol, Budesonid
- Antianjinaller: Nitritler, Nitrogliserin
- **Lidokain, Verapamil, Diltiazem**

Bağırsak mukozasında presistemik eliminasyon örnekleri

- Metildopa, Levodopa
- Progesteron, Testosteron
- Klorazepat, Klorpromazin

Bronş mukozasında presistemik eliminasyon örnekleri

- İzoproterenol
- Nikotin

Amoksisilin, amino penisilinler grubunda yer alan bir beta laktam antibiyotiktir. Oral biyoyararlanımı çok yüksektir.

Diazepam, uzun etkili bir benzodiazepindir. Oral biyoyararlanımı çok yüksektir.

Lityum, mani ve bipolar hastalık tedavisinde kullanılan en önemli ilaçtır. Oral biyoyararlanımı çok yüksektir.

Fenobarbital, en uzun etkili barbitürattır. Oral biyoyararlanımı çok yüksektir.

17. Sodyum bikarbonat; aspirinin etkisini hangi mekanizma ile azaltır? (Eylül - 87)

A) Aspirinin oral emilimini azaltır
B) Aspirinin metabolizmasını yavaşlatır
C) Bağırsak florasını bozar
D) Aspirinin tübüler reabsorbsiyonunu azaltır
E) Aspirinin tübüler sekresyonunu azaltır

Doğru cevap: D

İlaç zehirlenmelerinde tedavi açısından idrarın asidik ve alkali yapılması önem taşır. İdrarın asidik ve alkali yapılmasının mekanizmasını da bilmek gerekir...

Alkali ilaç ile zehirlenmede tedavide idrar asitleştirilirken, asit madde ile zehirlenmede idrar alkalileştirilir. Aspirin asidik yapıdadır ve sodyum bikarbonat idrarı alkalileştirir. Amacımız ilacı renal tubuluslar içinde iyonize (= hidrofilik) edip iyon tuz ğına düşürmek ve ilacın tübüllerden reabsorbe olmasını güçleştirmektir.

İYON TUZAĞI

Tanım: Ortamlar arası pH farlılığı nedeniyle bir ilacın iyonize olduğu ortamda birikmesidir

İyonizasyon & Renal Klerens

- Renal yoldan atılan ilaçların intoksikasyon tedavisinde, iyon tuzağından faydalanılır
  - o İlaçlar tübül içinde iyonize edilerek (= hidrofilikleştirilerek) reabsorbe olmaları zorlaştırılır
  - o Çünkü böbreklerden hem iyonize hem de noniyonize ilaç filtre olur. Ancak sadece noniyonize ilaç pasif tübüler reabsorbsiyona uğrayabilir.
- Bu nedenle tübüler reabsorbsiyonu azaltmak için eğer ilaç böbreklerden eliminasyona uğruyor ise:
  - o Bazik yapıdaki ilaç ile zehirlenmede idrar: Asitleştirilir
  - o Asit yapıdaki ilaç ile zehirlenmede idrar: Bazikleştirilir

İntoksikasyon Tedavisinde Renal Eliminasyon

- ***Asit ilaç ile zehirlenmede:*** İdrarı bazikleştirmek için kullanıllanılanlar:
  - o Sodyum bikarbonat (NaHCO3)
  - o Asetazolamid
  - o Sitrat, Laktat
- ***Bazik ilaç ile zehirlenmede:*** İdrarı asitleştirmek için kullanılanlar:
  - o Amonyum klorür (NH4Cl)
  - o Askorbik asit (Vitamin C)
  - o Mandelik asit
  - o Kızılcık suyu
- ***Amaç:*** İlacı renal tubuluslar içinde iyonize (= hidrofilik) edip reabsorbe olmasını güçleştirmektir

18. İdrarın asitleştirilmesi ile; aşağıdaki ilaçlardan hangisinin böbreklerden atılımı artar? (Nisan - 2002)

A) Salisilat
B) Sülfadiazin
C) Fenobarbital
D) Siprofloksasin
E) Kinidin

Doğru cevap: E

Soru da dolaylı olarak bazik yapıdaki madde sorgulanıyor.

Kinidin zayıf bazik yapıda olduğu için ın asitleştirilmesi, tübüler reabsorbsiyonunu azaltarak, renal klerensini arttırır.

Aşağıdak tablo da asit ve baz yapısında ki ilaçlar gösterimişdir.

Zayıf asit ve zayıf bazik yapıdaki ilaçlar

Zayıf Asit Yapıdakiler	Zayıf Bazik Yapıdakiler
• Asetaminofen - Asetazolamid - Ampisilin • **Aspirin (Salisilik asit)** • Klorpropamid, Tolbutamid • **Siprofloksasin** • **Sulfadiazin**, Sulfapiridin • Penisilamin - Furosemid - Klorotiazid - Levodopa • Metotreksat • Teofilin, Kromolin • **Fenobarbital** • Fenitoin • Propiltiyourasil • Teofilin • Varfarin	• Beta blokörler (Propranolol, Metoprolol, Pindolol..) • Lokal anestezikler (Kokain, Bupivakain, Lidokain) - Opioidler (Morfin, Kodein, Metadon, Difenoksilat) - Antiaritmikler (Amiodaron, **Kinidin**, Prokainamid) • Sempatomimetikler (Efedrin, Epinefrin, İsoproterenol, Fenilefrin) • Antihistaminikler (Siklizin, Difenidramin, Prometazin, Klorfeniramin) • Antidepresanlar (İmipramin, Desipramin) • Antipsikotikler (Klorpromazin, Flufenazin, Tioridazin) • Diazepam, Klordiazepoksit - Amfetamin, Metamfetamin - Atropin, Skopolamin • Ergotamin • Hidralazin, Klonidin • Terbutalin, albuterol, İsoproterenol • Nikotin, Striknin • Fizostigmin • Pilokarpin • Allopurinol • Pentazosin, Primetamin

19.

I. Sadece santral sinir sistemi lokalizasyonu gösterirler.
II. Dopamin geri taşıyıcı protein, SLC ailesinin içinde yer alır.
III. Sodyum iyonundan bağımsız bir mekanizmayla ters yönde transmitter taşıyabilirler

Nörotransmitter geri alım taşıyıcıları olan SLC ailesi proteinleriyle ilgili yukarıdaki ifadelerden hangileri doğrudur? (Nisan 2017 Orijinal)

A) Yalnız I
B) Yalnız II
C) I ve II
D) I ve III
E) II ve III

Doğru cevap: E

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

I. Transport için ATP'yi kullanır.
II. Multidrug resistance- associated protein (MRP), ABC ailesinin üyesidir.
III. Norepinefrin taşıyıcısı olan NET, ABC ailesinin üyesidir.

Özelleşmiş membran proteinlerinden olan ABC ailesi ile ilgili olarak yukarıdakilerden hangisi ya da hangileri doğrudur? (Nisan 2017 BENZERİ)

A) I ve II
B) I, II ve III
C) II ve III
D) I ve III
E) Yalnız II

Doğru cevap: A

Çoğu hücre membranında yerleşmiş olan membran transport proteinlerinden "solute carrier" (SLC) ailesinin özellikleri sorgulanmıştır.

Membran transport proteinlerinden en önemli iki tanesi:

1. **ABC (ATP-Binding Cassette):** Transport için ATP'yi kullanır.
2. **SCL (Solute Carrier):** Kotransporter özelliktedir.

SCL ailesi enerji kaynağı olarak, konsantrasyon gradiyenti boyunca sodyum akımını kullanırlar. Bazı durumlarda ise sodyum iyonundan bağımsız bir mekanizmayla ters yönde transmitter taşıyabilirler. Bu nedenle **III nolu seçenek** doğrudur. Norepinefrin taşıyıcısı olan NET, dopamin taşıyıcısı olan DAT, serotonin taşıyıcısı olan SERT, SLC ailesinin üyesidirler. Bu nedenle **II nolu seçenek** de doğrudur. Söz konusu taşıyıcılar nöronlarda bulunduğu gibi periferik dokularda da bulunur. Bu nedenle **I nolu seçenek** doğru değildir.

ABC (ATP-Binding Cassette): Transport için ATP'yi kullanır. Bu ailede P- Glikoprotein (multidrug rezistans tip 1 /MDR1) transporturu vardır. İlaçların ve yabancı moleküllerin hücre dışına atılmasından sorumlu proteinlerdir. Multidrug resistance- associated protein (MRP) de ABC ailesinin üyesidir. İlaçların ve metabolitlerinin safra ve idrara atılmasını sağlar. Bazı tümörlerin kemoterapötiklere karşı direnç geliştirmesinden sorumludur.

Farmakolojiye Giriş - Absorbsiyon - İyon Tuzağı İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. Presistemik eliminasyon farmakodinamik faz ile ilgili değildir, farmakokinetik fazın aşamalarından absorbsiyonu etkiler.
2. Oral yolla uygulamada dozaj şekillerinin absorbsiyon oranları... Çözelti > emülsiyon > süspansiyon > kapsül > tablet
3. İyon tuzağında ilaç iyonize olduğu ortamda birikir.
4. Streptokok enfeksiyonu tanısı alan 35 yaşındaki erkek hasta ampisilin kullanmaktadır. Ampisilin pKa değeri 2.5 olan zayıf organik asittir. İlacın ne kadarı ortam pH sının 1.5 olduğu duodenumda suda çözünür (iyonize) durumda olacaktır... %10 (Ortam pH'ı pKa değerine göre 1 ünite daha alkali olursa (pH 3.5) asid ilacımızın %10'u noniyonize, %90'ı iyonize formda bulunur. Ortam pH'ı pKa değerine göre 2 ünite daha alkali olursa (pH 4.5) asid ilacımızın %1'i noniyonize, %99'u iyonize formda bulunur.)
5. Proton pompa inhibitörleri iyon tuzağı mekanizması ile çalışıp asit salınımını azaltırlar.
6. Cmax ve Tmax absobsiyon hızı hakkında, EAA ise absorbsiyon miktarı hakkında bilgi verir. Absorbsiyon hızı, Cmax ile doğru, Tmax ile ters orantılıdır.
7. Metoklopramid mide boşalmasını ve bağırsak hareketlerini arttırdığı için, oral yoldan birlikte alındığı ilacın absorbsiyon hızını artırırken, absorbsiyon miktarını azaltabilir.Çünkü mide hareketleri absorbsiyonun hızını, barsak hareketleri ise absorbsiyon miktarını belirler.
8. Karaciğerde yüksek oranda presistemik eliminasyona uğrayan ilaçların oral-parenteral dozları arasındaki fark fazladır. Çünkü oral uygulamada PSE yüksekdir ve PSE'nin olmadığı intravenöz uygulamaya göre daha yüksek doz uygulamak gerekir.
9. Fenitoin ve folik asid aynı taşıyıcı moleküle bağlanmak için yarışarak birbirlerinin absorbsiyonunu azaltır.
10. Bağırsak florasını bozan ilaçlar, enterohepatik sirkülasyonu bozdukları için oral kontraseptiflerin etkinliğini azaltır.
11. Bağırsak florasını bozan ilaçlar (3.kuşak sefalosporin), barsak bakterilerini öldürdükleri için bu bakterilerden sentezlenen K vitaminini azaltırlar ve buna bağlı olarak oral antikoagülanların etkinliğini artırırlar.
12. Tetrasiklin, barsak florasını bozarak dijitalin etkinliğini artırır.
13. Metoklopramid, domperidone, eritromisin ve betanekol mide boşalma hızını artırır, morfin ise azaltır.
14. Antiasitler ile alındığında gastrointestinal sistemde şelat oluşturup, absorbsiyonu azalan ilaçlar... Tetrasiklin , Kinolon, İzoniazid ve Ketokonazol
15. P glikoproteinlerin gerçekleştirdiği transport, aktif transportdur. P glikoproteinler efluksu artırırlar.
16. Verapamil ve diltiazem antineoplastik ve antiprotozoa ilaçlara karşı gelişen direnci azaltmak için kullanılan P gp inhibitörü ilaçlardır.
17. İntravenöz uygulama lipofilik ilaçlar için kötü tercihdir, peptid yapıdaki ilaçlar için molekül yapısı büyük olan ilaçlar için iyi tercihdir
18. Absorbsiyonun en hızlı olduğu ilaç uygulama şekli inhalerdir.
19. Etkisi en hızlı başlayan ilaç uygulama yolu intravenözdür.
20. Sublinguinal uygulama, karaciğerde presistemik eliminasyona çok az uğrar
21. Transdermal uygulamada etki yavaş başlar ve uzun sürer.
21. Skopolamin ve fentanil transdermal yolla kullanılır.
22. Buprenorfin ve piroksikam sublingual yolla kullanılır.
23. Presistemik eliminasyon farmakodinamik faz ile ilgili değildir, farmakokinetik fazın aşamalarından absorbsiyonu etkiler.

BİYOYARARLANIM

1. **Bir ilacın farmakokinetiği aşağıdakilerden hangisine bağlı değildir?** (Eylül - 2008)

A) Biyoyararlanım oranına
B) Absorbsiyon yarı ömrüne
C) Uygulanan dozuna
D) İlacın dağılım hacmine
E) İlacın etkinliğine

Doğru cevap: E

Şıklardan dört tanesi ilaçların farmakokinetiğini, bir tanesi ise ilaçların farmakodinamiğini belirler.

Cmax, absorbsiyon kinetiği grafiğinden elde edilir, uygulanan ilacın plazmada yükseldiği maksimum konsantrasyonu göstermektedir. Dolayısıyla ilacın plazmaya kadar geçeceği yolların tamamı bu sonucu etkileyecektir. Biyoyararlanım, absorbsiyon, ilaç dozu ve ilacın dağılım hacmi; plazmaya ulaşan ilaç miktarını direkt etkileyen parametrelerdir.

İlacın etkinliği bir farmakodinamik parametre olup, Cmax ile ilgili bir parametre değildir.

Biyoyararlanım Hesabında Kullanılan Parametreler

- **Cmax:** İlacın plazmada ulaştığı maximum konsantrasyondur.
- **Tmax:** Cmax'a ulaşma zamanıdır.
- **EAA:** Konsantrasyon-zaman Eğrisi Altındaki Alandır (AUC= Area Under Curve)

2. **Jenerik ve orijinal ilaçlarla ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır?** (Nisan 2015 Orijinal)

A) Jenerik ilaç, orijinal ilaçla aynı endikasyonlar için kullanılabilir
B) Jenerik ilaç, Faz II çalışmalarından sonra ruhsatlandırılabilir.
C) Jenerik ilaç, orijinal ilaçtan farklı inaktif inert katkı maddeleri içerebilir.
D) Jenerik ilaç, orijinal ilaçla aynı aktif molekülü içerir.
E) Jenerik ilaç, orijinal ilaçla aynı dozaj formunda olmalıdır.

Doğru cevap: B

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Empotans tedavisinde kullanılan orijinal sildenafil preperatının patent süresinin dolmasından sonra başka bir firma tarafından Jenerik sildenafil preperatı biyoeşdeğerlilik çalışmasını takiben piyasaya sürülmüştür.

Bu iki preperatla ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır? (Nisan 2015 BENZERİ)

A) Genellikle benzer metabolizma yolakları ile biyotransformasyona uğrarlar.
B) Jenerik ilaç piyasaya çıkmadan faz çalışması yapılmak zorundadır.
C) Jenerik ilaç ve orijinal ilaç aynı uygulama yolu ile kullanılırlar
D) Etken maddeleri aynıdır.
E) Aynı endikasyon için kullanılabilirler.

Doğru cevap: B

Orijinal ve jenerik ilaç kavramlarını yani farklı "ilaç" tanımlarını sorgulayan genel farmakolojinin konsept sorularından biridir.

Orijinal ilaç, preklinik ve klinik çalışmalar sonucu belli bir endikasyonda etkililiği kanıtlanmış, temeli patentli bir moleküle dayanan ve daha önceden benzeri olmayan yeni ilaçlar için kullanılan bir terimdir. Orijinal ilacın yasal koruma süresinin dolması ile birlikte, ilaç şirketleri, orijinal ilacın benzerlerini piyasaya sürebilirler. Bu ilaçlar, "Jenerik İlaç" olarak adlandırılır.

Jenerik ilaç, belirli bir ilacı ilk piyasaya süren üretici firmanın "innovatör/orijinal" preperatının patent süresinin sona ermesinden sonra, diğer firmaların piyasaya çıkardığı, **aynı etken maddeyi, aynı miktarda** içeren preperatlardır. Buna istinaden "D" ve "E" seçenekleri doğrudur. Ayrıca jenerik ilaç, aynı formülasyonda ve farmasötik şekilde olmalıdır. Orijinal ilaçla biyoeşdeğer olduğunun da kanıtlanmış olması gerekmektedir.

Jenerik ilaç, orijinal ilaçla, aynı etken maddeyi, aynı miktarda içerdiği için aynı endikasyonlarda kullanılabilir. Bu nedenle "A" seçeneği de doğrudur.

Buna karşın, jenerik ilaç, orijinal ilaçtan farklı **inaktif inert katkı maddeleri** içerebilir. Çünkü katkı maddeleri inaktif ve inert oldukları için jenerik ilacın biyoeşdeğerliğini değiştirmeyeceklerdir. "C" seçeneği de doğrudur.

Jenerik ilaç üretiminde, yeni ilaç geliştirilmesinde olduğu gibi **ruhsatlandırma amaçlı klinik faz çalışmaları yapılmaz**. Çünkü jenerik ilaçlar, orijinal ruhsatlı ilaçlarla aynı etken maddeyi, aynı miktarda içermektedir ve sadece biyoeşdeğerlik çalışmaları yapılarak piyasaya çıkabilirler. Bu nedenle yanlış seçenek "B" seçeneğidir.

3. **Biyoeşdeğerlik aşağıdakilerden hangisidir?** (Eylül - 2003)

A) Aynı aktif maddeyi içeren müstahzarlar arasında biyoeliminasyon açısından fark olmaması
B) Aynı aktif maddeyi içeren müstahzarlar arasında sanal dağılım hacmi açısından fark olmaması
C) Aynı aktif maddeyi içeren müstahzarlar arasında biyoyararlanım açısından fark olmaması
D) Farklı aktif madde içermesine rağmen aynı reseptörler üzerinden etki gösteren müstahzarlar
E) Farklı aktif madde içermesine rağmen aynı fizyolojik etkiyi gösteren müstahzarlar

Doğru cevap: C

Biyoeşdeğerlilik; adı üstünde biyoyaralanımların eşdeğer olması anlamına gelir.

Eşdeğerlik Çeşitleri

- **Farmasötik eşdeğerlik:** İki farklı preparatın (müstahzarın) aynı etken madde veya maddelerin aynı miktarını aynı veya benzer farmasötik şekiller içerisinde içermesidir.
- **Biyoeşdeğerlik:** Farmasötik olarak eşdeğer olan preparatların aynı dozda verilişten sonra biyoyararlanımlarının (absorbsiyon hız ve oranının) benzer olmasıdır.

- **Terapötik eşdeğerlik:** Bir preparatın etkinliği daha önce belirlenmiş olan başka bir preparat ile aynı maddeyi içermesi ve aynı etkinlik ve güvenliği göstermesidir.

4. Oral alınan ilacın biyoyararlanımı, aşağıdakilerden hangisi ile en iyi şekilde tanımlanabilir? (Eylül - 98)

A) Oral dozun kana geçiş hızı
B) Oral dozun karaciğerde elimine edilme hızı
C) Oral dozun kana geçen miktarı
D) Oral dozun proteinlere bağlanma miktarı
E) Oral dozun itrah hızı

Doğru cevap: C

Oral uygulanan ilaçların biyoyararlanımını belirleyen en önemli kriter absorbe edilmiş ilaç miktarıdır ve sistemik dolaşıma geçebilen miktardır.

BİYOYARARLANIM

Tanım: İlacın sistemik dolaşıma veya etki edeceği yere (= hedef dokuya) değişmeden ulaşma oranıdır

- En yüksek biyoyararlanım: Genellikle intravenöz uygulama (??%100) ile elde edilir.
- Biyoyararlanım hesabında kullanılan parametreler
  - **Cmax:** İlacın plazmada ulaştığı maximum konsantrasyondur.
  - **Tmax:** Cmax'a ulaşma zamanıdır.
  - **EAA:** Konsantrasyon-zaman Eğrisi Altındaki Alandır (AUC= Area Under Curve)
- **Biyorarlanımı en iyi gösteren parametre:** EAA'dır.
  - **Çünkü:** EAA'nın hesaplanmasında diğer parametreler de kullanılır.
  - EAA, bir üst-parametre gibi düşünülebilir.
- **EAA;** özellikle absorbsiyon **miktarı** hakkında bilgi verir. Cmax ve Tmax ise; özellikle absorbsiyon **hızı** hakkında bilgi verir.
- **Lag Zamanı:** İlacın verilmesinden kanda görülmesine kadar geçen süredir.
- **Etki Süresi (= Duration of Action):** İlacın **M**inimum **E**fektif **K**onsantrasyon (= MEC) üzerinde kalma süresidir.

5. Oral verilen bir ilacın; alınan ve atılan ilaç miktarı eşitlenince ne düşünülür? (Eylül - 95)

A) İlacın yarı ömrünün uzadığı
B) İlacın güvenlik alanının daraldığı
C) İlacın plazma konsantrasyonunun minimum etkin düzeye ulaştığı
D) İlacın kararlı plazma konsantrasyonuna ulaştığı
E) İlacın dağılım hacminin azaldığı

Doğru cevap: D

Alınan (absorbsiyon) ve atılan (eliminasyon) miktarlar eşitlenince; ilacın kararlı durum konsantrasyonuna ulaştığı düşünülür.

KARARLI DURUM KONSANTRASYONU (Css)

Tanım: Belli aralıklarla tekrarlayan ilaç uygulama sonrası gelişen, plazma sabit ilaç konsantrasyonudur.

- Bu seviyeye ulaşıldığında vücuda giren ve çıkan ilaç miktarı birbirine eşitlenir (Absorbsiyon = Eliminasyon).
- **Css:** Consantration steady state

6. Kararlı durum konsantrasyonu (Css); aşağıdakilerden hangisine bağlı değildir? (Eylül 2003)

A) Biyoyararlanım
B) Doz
C) Presistemik eliminasyon
D) Klerens
E) Efikasite

Doğru cevap: E

Yine aynı konsept bir soru, defalarca sorgulandı, şıklardan dört tanesi ilaçların farmakokinetiğini, bir tanesi ise ilaçların farmakodinamiğini belirler.

Kararlı durum konsantrasyonunda birim zaman içinde vücuda giren ilaç miktarı ile vücuttan çıkan ilaç miktarı yaklaşık olarak birbirine eşittir. Kandaki ilaç miktarını etkileyen tüm parametreler; Css'yi etkileyebilir. (Biyoyararlanım, doz, presistemik eliminasyon (absorbsiyonu etkiler), klerens (eliminasyonu etkiler))Efikasite (maksimum etki); farmakodinamik parametredir, farmakokinetiği etkilemez.

KARARLI DURUM KONSANTRASYONU (Css)

Css Düzeyini Etkileyen Parametreler

- **İlacın dozu:** Ne kadar yüksek ise, Css o kadar yüksektir
- **İlacın biyoyaralanımı:** Ne kadar fazla ise, Css o kadar yüksektir
- **Klerens:** Eliminasyonu gösterir. Ne kadar az ise Css o kadar yüksektir
- Css= Doz X Biyoyararlanım / Klerens X Doz aralığı **Css'e Ulaşma Süresi:** 4-5 X t1/2 (Yarı ömrün dört-beş katı)
- Dikkat: Css'e ulaşma süresi doz veya infüzyon oranı ile ilişkili değildir!
- Yükleme dozu; Css'ye ulaşma zamanını etkilemez. Ancak terapötik etkili konsantrasyona daha erken ulaşmasını sağlar.

7. Eliminasyon yarı ömrü 4 saat olan bir ilaç, oral yoldan tekrarlanan dozlarda kullanılmaya başlandığında kararlı durum konsantrasyonuna en erken kaç saat sonra erişebilir? (Eylül - 2005)

A) 4 B) 8 C) 20 D) 40 E) 80

Doğru cevap: C

Kararlı durum konsantrasyonu (Css) bir denge durumunu ifade eder ve bu konsantrasyonda ilacın emilim ve atılım hızları birbirine eşittir. Css'nin düzeyini ve ona ulaşma süresini etkileyen parametreler farklıdır.

Css'e Ulaşma Süresi

- 4-5 X $t_{1/2}$ (Yarı ömrün dört-beş katı), 4X4=16, 4X5=20, şıklarda 20 var, cevap C seçeneği.
- Dikkat: Css'e ulaşma süresi doz veya infüzyon oranı ile ilişkili değildir!
- Yükleme dozu; Css'ye ulaşma zamanını etkilemez. Ancak terapötik etkili konsantrasyona daha erken ulaşmasını sağlar.

8. Oral yolla kullanılan ve aynı aktif maddeyi içeren A ve B ilaçlarının biyoyararlanımları sırasıyla % 40 ve % 80'dir. A ilacı 10 mg dozda kullanılıyorsa aynı farmakokinetik profili sağlayabilmek için B ilacı kaç mg dozda kullanılmalıdır? (Nisan - 2007)

A) 5 **B)** 10 **C)** 20 **D)** 80 **E)** 100

Doğru cevap: A

Biyoyararlanım; ilacın etken maddesinin absorbe edilerek etki bölgesine ulaşma oranı ve hızıdır.

A ilacı 10 mg veriliyor. A ilacının biyoyararlanımı % 40'tır. Etki bölgesine ulaşan ilaç miktarı: 10 x 0.4 = 4 mg'dır. B ilacının biyoyararlanımı = % 80'dir. B ilacından etki bölgesine 4 mg geçebilmesi için gereken doz: 4 mg / 0.8 = 5 mg'dir.

Doz Hesapları & Kullanılan Parametreler

Yükleme doz hesabı (= Loading Dose= LD)

- Css: Kararlı durum konsantrasyonu (Css)
- Sanal dağılım hacmi (Vd)
- LD= **Vd** X Css / Biyoyararlanım

İdame doz hesabı (= Maintenance Dose= MD)

- Klerens (= CL)
- MD= **CL** X Css / Biyoyararlanım

Biyoyararlanım İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Tmax'ın 0 olduğu, EAA'ın 100 olduğu ilaç uygulama şekli, intravenözdür.**
2. **Konsantrasyon zaman eğrisinden hesaplanan parametreler...** Cmax, Tmax, EAA, biyoyararlanım, yarı ömür
3. **Konsantrasyon zaman eğrisinden hesaplanamayan parametre...** Efikasite
4. **Aşağıdakilerden hangisi biyoyararlanımı direkt etkileyen parametrelerden biri değildir...** İlacın reseptör affinitesi
5. **Eğri altındaki alanı (EAA) 200 birim2 olan orjinal moleküle ile aynı dozda uygulanan bir müstahzarın biyoeşdeğer olabilmesi için; müstahzarın EAA'sı aşağıdakilerden hangisi olmalıdır...** 160 - 240 arası
6. **İlacın yarı ömrünün beş katı kadar süre geçtiğinde bir ilacın vücuttaki absorbsiyonu ile eliminasyonu birbirine tamamen eşitlenir.**
7. **Tekrarlayan dozlarda uygulanan bir ilaç kararlı durum plazma konsantrasyonunun %75'ine kaç yarı ömürde ulaşır...** 2 yarı ömür

İlaçların kararlı durum konsantrasyonuna ulaşma süreleri

Zaman (t 1/2)	Ulaşılan Kararlı Durum Konsantrasyonunun Yüzdesi
1 (t 1/2)	%50
2 (t 1/2)	%75
3 (t 1/2)	%87.5
4 (t 1/2)	%93.7
5 (t 1/2)	%96.8
6 (t 1/2)	%98.4
7 (t 1/2)	%99.2

DAĞILIM

1. Sanal dağılım hacmi (Vd); aşağıdakilerden hangisine bağlı değildir? (Nisan - 2003)

A) Plazma proteinlerine bağlanıp bağlanmamasına
B) Hastanın yaşına
C) Hastanın cinsiyetine
D) İlacın klirensine
E) Yağ dokusunda birikme özelliğine

Doğru cevap: D

Dağılım hacmini belirleyen parametrelerini sorgulayan güzel bir soru.

Klirens; eliminasyon hızı hakkında fikir verir. Eliminasyon; ilacın konsantrasyonunu etkileyebilir, ancak dağılacağı hacimi etkilemez.

SANAL DAĞILIM HACMİ (Vd)

Tanım: İlacın dozunu, bir süre sonra plazmadaki konsantrasyonu ile karşılaştırılır. İlacın vücutta dağıldığı hacimi gös- teriir

Konsantrasyon (C) = Doz (D) / Hacim (Vd) ⇒Hacim (Vd) = Doz (D) / Konsantrasyon (C)

$$\text{Vd (L\textbackslash kg)} = \frac{\textbf{Vücuttaki toplam ilaç miktarı (g/kg)}}{\textbf{İlacın plazma konsantrasyonu (g/L)}}$$

Dağılım Hacmini Etkileyen Faktörler: Yaş, Cinsiyet, Ağırlık, Sekestrasyon (yağ dokusunda birikme özelliği), Plazma proteinlerine bağlanıp bağlanmaması, Hastalık (Asit, Ödem)

2. Oral absorpsiyonu çok hızlı olan bir ilacın eliminasyon yarı ömrü 4 saattir. İlacın dağılım hacmi 50 L, biyoyararlanımı % 100 ve uygulanan dozu 1000 mg'dir. Bu ilacın minimal efektif derişimi ise 5 mg/L'dir.

Bu ilaç tekrarlanan dozlarda etkin şekilde kullanılmak amacıyla en fazla kaç saat aralıkla uygulanmalıdır? (Aralık - 2010)

A) 2 **B)** 6 **C)** 8 **D)** 24 **E)** 48

Doğru cevap: C

Sanal dağılım hacminin hesaplanması ile ilgili yorum da gerektiren orta zorlukta bir soru...

"Sanal dağılım hacmi (Vd) = Doz / Konsantrasyon" formülüne göre doz, konsantrasyon ile sanal dağılım hacminin çarpımından hesaplanabilir. Soruda, ilacın minimal efektif konsantrasyonu 5 mg/L ve sanal dağılım hacmi 50 litredir.

İlacın gerekli konsantrasyonunun sağlanması için minimal dozu 5 mg/L x 50 litre = 250 mg değeri bulunmaktadır. İlaç 1000 mg uygulandığına göre, 250 mg'a kadar düşmesi için gereken süre 2 yarı ömürdür (t1/2). İlaçların yarılanma ömrü (t1/2) ilacın konsantrasyonu yarıya kadar düşmesi için gereken süredir.

Buradan çıkan sonuç; 1000 mg ilaç. İlacın yarı ömrü soruda 4 saat olarak verildiğine göre yanıt 2x4 saat = 8 saattir.

3. İntravenöz yoldan 2 mg/dakika hızında uygulanan bir ilacın ortala dağılım hacmi 80 L klirensi 500 mL/dakika ve eliminasyon yarı ömrü 3 saattir.

Bu ilacın beklenen denge (steady state) plazma konsantrasyonu kaç mg/L'dir? (Nisan 2017 Orijinal)

A) 250
B) 12
C) 5,7
D) 4
E) 0,02

Doğru cevap: D

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> Klirensi 0.2L/dakika ve eliminasyon yarı ömrü 4 saat olan bir antibiyotik sepsis hastasına intravenöz yoldan 3 mg/dakika hızında uygulanmaktadır.
>
> **Bu antibiyotiğin kararlı durum (steady state) plazma konsantrasyonu kaç mg/L'dir?** (Nisan 2017 BENZERİ)
>
> A) 250
> B) 12
> C) 5,7
> D) 15
> E) 0,02
>
> ***Doğru cevap: D***

Genel farmakolojide formüllerden yararlanarak çözmemizi gerektiren bir sorudur. İlaç kararlı durum konsantrasyonunu (Css) etkileyen parametreleri bilmemiz önemlidir.

Oral uygulamalarda formül aşağıdaki gibidir.

$$\textbf{Kararlı durum konsantrasyonu (Css)} = \frac{\textbf{doz x biyoyararlanım (F)}}{\textbf{Klerens x doz aralığı } (\tau)}$$

İlacın i.v. infüzyonla verilmesi durumunda mutlak biyoyararlanım 1 olacağı ve doz aralığı diye bir durum da söz konusu olmayacağı için formül aşağıdaki gibi olacaktır.

$$\textbf{Kararlı durum konsantrasyonu (Css)} = \frac{\textbf{doz (infüzyon hızı, mg/dk)}}{\textbf{Klerens}}$$

$$\text{Css: } \frac{2 \text{ mg/dak}}{0.5 \text{ L / dak}}$$

Css: 4 mg/L

4.

Doku		Plazma					
A	A	A	A	A	A	A	A
A	A	A	A	A	A	A	A

Doku						Plazma	
B	B	B	B	B	B	B	B
B	B	B	B	B	B	B	B

Yukarıdaki şekilde A ilacının plazmadaki miktarı 12 birim aynı anda dokudaki miktarı 4 birimdir. B ilacının ise aynı anda plazmadaki miktarı 4 birim dokudaki miktarı ise 12 birimdir.

Buna göre aşağıdaki çıkarımlardan hangisi yapılabilir? (Eylül 2014 Orijinal)

A) B ilacının yağda çözülme oranı, A ilacına göre daha azdır.
B) A ilacının terapötik indeksi geniştir.
C) B ilacının dağılım hacmi A ilacından düşüktür
D) Diyaliz tedavisi A ilacı ile olan zehirlenmelerde B ilacına göre daha yararlıdır.
E) B ilacının plazma proteinlere bağlanma oranı A ilacından yüksektir.

Doğru cevap: D

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> Bir hastaya, hipertansiyon tedavisi için X ve Y isimli iki ilaç uygulanıyor. X ilacının dokudaki miktarının plazmadaki miktarına oranı 1/3, Y ilacının ise 2/3'dür.
>
> **Bu veriler eşliğinde iki ilaç için aşağıdaki ifadelerden hangisi söylenebilir?** (Eylül 2014 BENZERİ)
>
> A) Y ilacının dağılım hacmi X ilacından daha büyüktür.
> B) A ilacı daha küçük moleküllü bir proteindir.
> C) B ilacı iv yolla uygulanmıştır
> D) A ilacı santral sinir sistemine daha fazla geçer
> E) A ilacının terapötik indeksi geniştir.
>
> ***Doğru cevap: A***

Hemodiyaliz kandaki ilacı temizler, A ilacının plazmadaki oranı daha fazla olduğu için, diyaliz A ilacı için B ilacına göre daha yararlıdır ve soruun cevabı D seçeneğidir.

Dağılım hacmi hesabında payda da plazmada ki konsantrasyon yer alır, bu bilgi ışığında B ilacının dağılım hacmi A 'dan fazladır.

Bu bilgiler ile terapötik indeks hakkında konuşulamaz.

B ilacının yağda çözünme oranı düşük olsa idi, dokuya geçen oranı daha yüksek olmazdı.

B ilacının plazma proteinlerine bağlanma oranı daha yüksek olsa idi, plazmadaki oranı bu kadar düşük olmazdı.

Dağılım hacminin formülü; "Vücuttaki toplam ilaç miktarı / İlacın plazma konsantrasyonu"dur. Bu formülden de anlaşılacağı üzere, dokulara çok geçip sekestre olan bir ilacın, plazma konsantrasyonu daha düşük olacağı için, dağılım hacmi daha büyük bulunacaktır. Yani çok sekestre

olan bir ilacın plazma hacmi daha büyüktür. Y ilacının dokudaki oranı X ilacına göre daha büyük olduğu için, dağılım hacmi daha büyüktür.

Bu bilgilerin ışığında, lipofilite-hidrofilite, terapötik indeks, uygulama yolu, molekül büyüklüğü hakkında bilgi edinilemez.

5. **Plazma proteinlerine bağlanma ile ilgili yanlış olan seçenek hangisidir?** (Nisan 2014 Orijinal)

A) Genellikle ilacın renal tübüler sekresyonunu sınırlar.
B) Fazla olduğunda ilacın Glomerüler Filtrasyonunu sınırlar
C) Fazla olduğunda ilacın etki yerine ulaşmasını sınırlar.
D) Genellikle biyotransformasyonunu etkilemez.
E) İlacın dokulardaki düzeyini belirler.

Doğru cevap: A

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

İlaçların dağılım aşamasını etkileyen önemli faktörlerden olan plazma proteinlerine bağlanma ile ilgili olarak aşağıdakilerden hangisi yanlıştır? (Nisan 2014 BENZERİ)

A) Genellikle ilacın renal tübüler sekresyonunu etkilemez
B) Fazla olduğunda ilacın Glomerüler Filtrasyonunu sınırlar
C) İlaçların en çok bağlandığı plazma proteini, lipoproteinlerdir.
D) Terapötik aralığı dar olan ilaçlar için hipoalbuminemi toksisite riskini arttırır.
E) Albumine bağlı ilaç farmakolojik etki ortaya çıkartmaz.

Doğru cevap: C

Bilgi ve yorum gerektiren sınavın zor sorularından birisi. Derslerde ve kampta birebir anlatılmıştır.

Plazma proteinlerine bağlanma ilacın glomerüler filtrasyonunu da sınırlandırır. Bununla birlikte plazma proteinine bağlanma genel olarak ilaçların renal tübüler sekresyonunu ve biyotransformasyonunu etkilemez. Plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanma ise ilaç eliminasyonunda azalma ve glomerüler filtrasyonda baskılanma oluşturur.

Plazma proteinlerine bağlanma ilaçların dokulara erişimini ve dağılımını etkileyen en önemli faktörlerdendir. Bir ilaç plazma proteinine bağlandığı zaman dokulardaki konsantrasyonu ve etki yerine ulaşması sınırlanabilir. Bunun nedeni sadece serbest ilacın membranlar arasında dengede olması ve membranlar arası geçiş yapabilmesidir.

Glomerüler filtrasyon kinetik olarak bir pasif difüzyon olayıdır. Glomerül membranı plazma protein moleküllerinden daha küçük molekülleri geçirir. Sadece plazmadaki serbest ilaç fraksiyonu filtrasyona uğrar. Tübüler sekresyon ise bir aktif transport olayıdır ve proksimal tübülus hücreleri içinde olur. Tübüler sekresyon olayına plazmadaki bağlı fraksiyon da katıldığından kapasitesi glomerüler filtrasyondan daha fazladır.

Plazmada ilaçların bağlandığı 4 önemli plazma proteini bulunur.

- Albümin
- α 1-asit glikoprotein
- Lipoproteinler
- Gama-globülinler

İlaçların büyük oranda bağlandıkları protein; albumindir. Albumine bağlanma reversibldir. Albümine bağlı ilaç farmakolojik olarak etki ortaya çıkartmaz. Etki gösteren ilaç serbest formdur. Serbest fraksiyon kullanılıp tüketildikçe albümine bağlı ilaç bağlandığı yerden ayrılır ve serbest form oluşturur. Albümine bağlı ilaç farmakolojik olarak etki ortaya çıkartmaz. Etki gösteren ilaç serbest formdur.

Bazı ilaçların terapötik aralıkları dardır. Bu ilaçlar ile ilgili etkileşimler bu nedenle önemlidir. Albumine fazla bağlanan ve terapötik aralığı dar olan ilaçlar için hipoalbuminemi (karaciğer yetmezliği, idrarla albumin kaybı gibi, kalp yetmezliği, gebelik, yaşlılık) durumu serbest ilaç konsantrasyonunu artıracağı için önemlidir. Toksisite riskinde artış oluşur.

6. **Bütün vücut sıvılarına dağıldığı hâlde dokularda sekestre olmayan bir ilaç, 70 kg ağırlığındaki bir erişkine verildiğinde, sanal dağılım hacminin yaklaşık olarak kaç L/kg olması beklenir?** (Eylül 2016 Orijinal)

A) 0,1 **B)** 0,6 **C)** 1 **D)** 2 **E)** 4

Doğru cevap: B

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

6 L / kg dağılım hacmine sahip bir ilacın aşağıdaki vücut kompartmanlarından hangisinde dağılmış olması en muhtemeldir? (Eylül 2016 BENZERİ)

A) Total vücut sıvısı
B) Ekstrasellüler sıvı
C) Kemik
D) Yağ dokusu
E) Plazma

Doğru cevap: A

Genel farmakoloji kapsamında ilaçların dağılım hacmi ile ilgili temel bir bilgi sorgulanmaktadır. Soruyu cevaplayabilmek için toplam vücut sıvı hacmini bilmek yeterli olacaktır.

70 kg.lık bir erişkinde, toplam vücut sıvı hacmi 42 litre olarak tanımlanır.

Eğer ilaç dokularda hiç dağılmıyorsa, dağılabileceği alan teorik olarak 42 litredir.

Bu durumda 42 L: 70 kg = 0.6 L/kg olarak hesaplanır.

Bazı Vücut Kompartmanlarının Hacimleri (L/kg) ve Dağılım Gösteren İlaç Örnekleri:

Vücut Kompartmanı	Hacim L/kg	Örnek İlaç
Total Vücut Sıvısı	0.6	Etanol
Ekstrasellüler Sıvı	0.2	Gentamisin
Plazma	0.04	Büyük protein molekülleri (Antikorlar vb.)
Yağ	0.2-0.35	Diazepam
Kemik	0.07	Kurşun, florid

7. **Yeniden dağılım (redistribüsyon), aşağıdakilerden hangisinde en fazla önem kazanır?** (Eylül - 2004)

A) Yağda çözünürlüğü yüksek ilaçların intravenöz olarak hızlı uygulanması
B) Yüksek pKa değerine sahip ilaçların topikal uygulanması
C) Düşük pKa değerine sahip ilaçların oral uygulanması
D) Suda çözünürlüğü yüksek ilaçların transdermal uygulanması
E) Mikroenkapsüle ilaçların oral uygulanması

Doğru cevap: A

Farmakokinetiğin, dağılım aşamasını etkileyen önemli parametrelerden olan redistribüsyon; ilaç örnekleri, tanım, bu işleme uğrayan ilaçların hangi yol ile verilmesi gerektiği gibi çeşitli soru şekilleri ile karşımıza çıkabilir.

Redistribüsyon genel anestezik ve hipnosedatif ilaçlarda gözlenen bir etki sonlandırma şeklidir. Bu ilaçların ortak özelliği lipofilitesi yüksek olan ilaçlar olmalarıdır. Redüstribisyona uğrayan ilaçlar etki ettikleri yer olan santral sinir sistemini hızlıca terkederler. Bu ilaçları santral sinir sisteminde yeterli konsantrasyonda tutabilmek için, genellikle intravenöz ve inhaler yoldan uygulamak gerekir.

REDİSTRİBÜSYON (= Yeniden dağılım)

Tanım: Santral sinir sistemine etki eden lipofilik ilaçların dokular veya organlar arasında yeniden transfere (dağılıma) uğramasıdır.

- Bir eliminasyon değildir
- Bir metabolizma değildir
- Bir etki sonlandırma şeklidir
- Genellikle **intravenöz** ve **inhaler** yoldan uygulanmaları gerekir

Redistribüsyon Örnekleri

- Genel anestezikler, Nitröz oksit
- Benzodiazepinler, Barbitüratlar

Transfer Rotası Genellikle

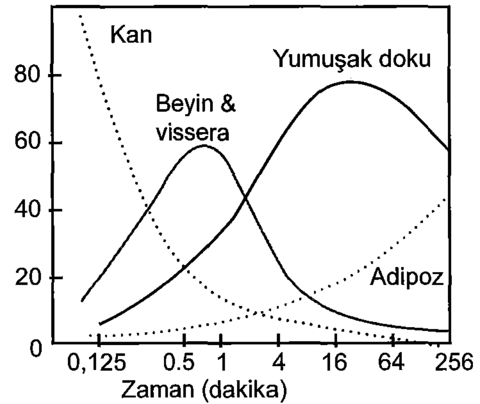
- Santral sinir sistemi → Kas doku → Adipoz doku şeklinde gerçekleşir

8. **Tiyopentalin rezervuar dokusu aşağıdakilerden hangisidir?** (Eylül-91)

A) Bağ dokusu
B) Kas
C) Eklem sıvısı
D) BOS
E) Yağ dokusu

Doğru cevap: E

Tiyopental kısa etkili bir barbitürat olup anestezi indüksiyonunda kullanılır. Yağ partisyon katsayısı yüksektir. Redistribüsyona uğrar ve sırasıyla santral sinir sistemi, kas yollarınsan geçer ve son olarak yağ dokusunda birikir.



Tiyopental'in Redistribüsyonu

9. **Aşağıdakilerden hangisinin plazma proteinlerine bağlanma oranı en düşüktür?** (Eylül - 2004)

A) Nikotin
B) Fenilbutazon
C) Fluoksetin
D) Dijitoksin
E) Varfarin

Doğru cevap: A

Plazma proteinlerine bağlanma, farmakinetiğin dağılım aşamasının en önemli parametresidir. İlaçların plazma proteinlerine bağlanması birçok değişikliğe yol açabilir, bu nedenle plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanan ilaçları bilmek önemlidir.

Nikotin;lipofiliktir ancak küçük bir moleküler yapıya sahip olduğu için plazma proteinlerine çok düşük oranda bağlanır. Bu nedenlerle; absorbsiyon ve santrale geçiş hızı yüksektir.

Diğer seçeneklerdeki ilaçların plazma proteinlerine bağlanma oranını aşağıdaki şekilde görebilirsiniz;

İlaçların plazma proteinlerine bağlanma oranı

Yüksek Olanlar	Düşük Olanlar
• Varfarin (Antikoagülan)	• Lityum (Mani ilacı)
• Diazepam, Klordiazepoksit (Hipnosedatif)	• Lizinopril (ACE inhibitörü)
• Dijitoksin (Pozitif inotropik)	• Asetaminofen (NSAİİ)
• Propranolol (Lipofilik beta blokör)	• Aminoglikozid (Hidrofilik antibiyotik)
• Fluoksetin (SSRI)	• Alkol, Nikotin
• Furosemid (Diüretik)	• Asiklovir (Antiviral)
• Amfoterisin (Antifungal)	• Atenolol (Hidrofilik beta blokör)
• Eritromisin (Lipofilik antibiyotik)	• Etambutol (Tüberküloz ilacı)
• Fenilbutazon (NSAİİ)	• Uvabain (Dijital)
	• Gabapentin (Antikonvülzan)

10. Aşağıdakilerden hangisi keratinize dokularda birikir? (Eylül - 2008)

A) Arsenik
B) Alkol
C) Bakır
D) Barbitüratlar
E) Sülfürik asit

Doğru cevap: A

Dağılımı etkileyen önemli parametrelerden biri olan sekstrasyon, ilaçların bazı dokularda afinite gösterip orada çökmesine verilen isimdir. Özellikle klinik önemi olan sekstrasyonun sonuçlarını bilmek önemlidir.

Aşağıda da görüldüğü üzere, arsenic keratinize dokulara sekestre olur ve bu nedenle arseniğin toksik etkileri keratinize dokularda gözlenir.

Bazı Önemli Sekestrasyon Örnekleri & Klinik Sonuçları

- **Dijitallerin** dozu kaşektik hastalarda azaltılmalıdır.
  - o Çünkü dijitaller, **çizgili kaslarda** sekestre olur.
- **Klorokin** kullanan hastalara periyodik aralıklarla fundus muayenesi yapılmalıdır.
  - o Çünkü klorokin, **retinada** sekestre olur, makulopatiye neden olabilir.
- **İyot**131 (Radyoaktif fiyot) tiroid kanser tedavisinde kullanılır.
  - o Çünkü iyot, **tiroid bezinde** sekestre olur.
- **Griseofulvin & Terbinafin** dermatofit tedavisinde etkin antifungallerdir.
  - o Çünkü **keratinize dokularda** sekestre olurlar.
- **Tetrasiklinler** gebelikte teratojendirler, fetusta kemik anomalilerine neden olabilirler
  - o Çünkü tetrasiklinler **kalsifiye/kemik dokuda** sekestre olur.
- **Fosfonatlar (Alendronat, Etidronat)** osteoporoz tedavisinde kullanılır.
  - o Çünkü fosfonatlar **kemikte** sekestere olarak, kemiğin yapısını güçlendirirler.
- **Arsenik** keratinize dokularda sekestre olur.
  - o Bu nedenle arseniğin toksik etkileri genellikle keratinize dokularda gözlenir.
- **Tiyopental:** Adipoz dokuda sekestre olur.
- **Morfin:** Mide suyunda sekestre olur.

11. Aşağıdaki ilaçlardan hangisinin vücutta kalış süresi en uzundur? (Eylül - 2004)

A) Gabapentin
B) Glipizid
C) Finasterid
D) Alendronat
E) Penisilin G

Doğru cevap: D

Sekestrasyona uğrayan ilaçlar, vücutta uzun süre kalırlar, soruda dolaylı olarak sekestrasyona uğrayan ilaç sorgulanıyor...

Alendronat osteoporoz tedavisinde kullanılan bir ilaçtır, alındıktan sonra çoğu kemikte sekstre olur. Yıllarca kemiklerde kalır.

Gabapentin bir antiepileptiktir.

Finasterid 5 - alfa redüktaz inhibitörüdür.

Penisilin G uzun etkili penisilin türevidir, ancak etkisi bifosfonatlardan (alendronat) çok daha kısadır.

Glipizid yarı ömrü uzun olan bir oral antidiyabetiktir.

Dağılım İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Alkilleyici antineoplastikler diğer ilaçlardan farklı olarak plazma proteinlerine reversıbl değil irreversibl bağlanırlar.**
2. **Asidik ilaçlar albümine, bazik ilaçlar (lidokain...) alfa1 asid glikoproteine daha çok bağlanırlar.**
3. **Siklosporin lipoproteinlere, tübokürarin ise gama globülinlere bağlanır.**
4. **Hipoalbünemi durumunda plazma proteinlerine fazla bağlanan ilaçların doz ayarı zorlaşır.**
5. **İlacın hücre içinde plazmaya göre daha fazla iyonize olması sanal dağılım hacmini artırır.**
6. **Varfarin kullanan hasta ya NSAİİ (nonsteroid antiinflamatuvar ilaç) verilirse, iki ilacın da plazma proteinlerine fazla miktarda bağlanması nedeniyle varfarinin serbest formu ve dolayısıyla etkisi artar ve kanama oluşur.**
7. **Keratinize dokularda biriktiği için dermatofit tedavisinde etkinliği yüksek olan antifungal ilaçlar...** Terbinafin ve Griseofulvin
8. **Hızla redistribüsyona uğradığı için genel anestezik ilaçları; santralde etkin derişime ulaşabilmeleri için genellikle paranteral veya inhaler yoldan hızla uygulamak gerekir.**
9. **Plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanan ilaçların...** lipofilitesi yüksektir, yarı ömrü uzundur, ilaç etkileşimine girme ihtimali yüksektir, nefrotik sendromda etkisi artar.
10. **Nefrotik sendromda, albumin miktarı azalacağı için plazma proteinine fazla bağlanan ilaçların serbest formları ve dolayısıyla etkisi artar.**
11. **Lipofilik ilaçlar genellikle yüksek oranda metabolize edilen ve karaciğerden atılan ilaçlardır.**
12. **Bir ilacın plazma konsantrasyonundan hesaplanan dağılım hacminin, bireyin fiziksel hacminden çok büyük bulunması aşağıdakilerden hangisine işaret eder...** İlaç plazma dışındaki kompartmanlarda sekestre oluyordur.

METABOLİZMA VE ELİMİNASYON

1. **Aşağıdakilerden hangisi ön-ilaç <u>değildir</u>?** (Nisan - 93)

A) Ramipril B) Kaptopril
C) Enalapril D) L-dopa
E) Benazepril

Doğru cevap: B

Ön ilaçlar (pro-drug) biyotransformasyon (metabolizma) ile aktif metabolitlerine dönüşerek etki eden ilaçlardır ve çok sık sorgulanırlar...

ACE (anijiotensin dönüştürücü enzim) inhibitörlerinin çoğu ön-ilaçtır. Önemli istisnalar kaptopril ve lizinoprildir. İstisnaların her zaman daha fazla sorulma ihtimalinin olduğu unutulmamalıdır.

Kaptopril reversibl ACE inhibitörüdür. Bir ön ilaç olmadığı için karaciğerde aktif metabolitine dönüşmesine gerek yoktur.

L-dopa, Parkinson tedavisinde kullanılan bir dopamin prekürsörüdür.

Ön-ilaç'ları Sorgulayan Değişik Soru Örnekleri

- Aşağıdakilerden hangisinin etki etmesi için aktif metabolitine dönüşmesi gerekir?
- Aşağıdakilerden hangisinin etkisi karaciğer yetmezliği olan hastalarda azalabilir?
- Aşağıdakilerden hangisi invitro etki etmez, ancak invivo etki eder?
- Aşağıdakilerden hangisinin etkisi metabolize olunca başlar?
- Aşağıdakilerden hangisi metabolize olunca potensi artar?

Aşağıdaki tabloda ön ilaç örnekleri gösterilmiştir;

Ön-ilaç örnekleri

İnaktif Form	Aktif Form
• ACE inhibitörleri (Kaptopril & Lizinoptil hariç)	• Enalaprilat
• Kortizon (Steroid)	• Hidrokortizon
• Prednizon (Steroid)	• Prednizolon
• Azotiopürin (Antineoplastik)	• Merkaptopurin
• Metildopa (Antihipertansif)	• Metildopamin
• Vitamin D	• Kalsitriol
• Hint yağı	• Risinoleik asit
• Klorazepat (Hipnosedatif)	• Nordazepam

2. **Aşağıdakilerden hangisi ön-ilaçtır?** (Nisan - 2003)

A) Saralazin B) Kaptopril
C) Enalapril D) Teprotid
E) Pepstatin

Doğru cevap: C

Bir önceki sorunun açıklamasına bakınız...

3. **Aşağıdakilerden hangisi biyotransformasyona uğradıktan (metabolize olduktan) sonra etki etmeye başlar?** (Nisan - 96)

A) Difenilhidantoin B) Enalapril
C) Fenobarbital D) Adrenalin
E) Penisilin

Doğru cevap: B

Detaylı bilgi için ilk sorunun açıklamasına bakınız...

4. **İn vivo etki eden fakat in vitro etki etmeyen bir ilaç için; aşağıdakilerden hangisi doğrudur?** (Eylül - 99)

A) Parsiyel agonisttir.
B) Tam agonisttir.
C) Tam antagonisttir.
D) İlaç prodrug'dur.
E) Ters (invers) agonisttir.

Doğru cevap: D

Detaylı bilgi için ilk sorunun açıklamasına bakınız...

5. **Aşağıdakilerden hangisi bir ön ilaçtır?** (Nisan - 2004)

A) Metildopa
B) Rezerpin
C) Esmolol
D) Klonidin
E) Propranolol

Doğru cevap: A

Metildopa birçok yönü ile değişik zamanlarda TUS sorusu olarak karşımıza çıktı. Özelliklerini iyi bilmek gerekir.

Seçeneklerdeki tek ön ilaç; metildopa'dır.

METİLDOPA

- Levodopa analoğudur.
- Metabolitleri: Metil-dopamin, Metil-norepinefrin
- Ön-ilaçtır: Aktif metaboliti; metil-norepinefrin'dir
- Gebelerde güvenle kullanılan antihipertansiflerdendir.
- Antihipertansif etkisi düşüktür. Avantajı; ortostatik hipotansiyona neden olmamasıdır.

Metildopanın Etki Mekanizması

- Presinaptik alfa2 reseptör agonizması ile sempatik sistemi inhibe eder (sempatolitik etki)
- Santral etkili DOPA dekarboksilaz inhibisyonu ile dopamin sentezini azaltabilir
- Renal vasküler rezistansı azaltır

Rezerpin; adrenerjik nöron blokördür.
Esmolol; en kısa etkili beta blokördür.
Klonidin; alfa2 agonistik etkisi olan sempatolitik ilaçtır.

6. **İlaç metabolizmasıyla ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır?** (Nisan 2016 Orijinal)

A) Oluşan metabolitlerin genellikle hidrofilik özellikleri artar.
B) İlaç metabolize olmadan da atılabilir.
C) İlaçlar her zaman önce faz I daha sonra faz II enzimleriyle metabolize olur.
D) İlaçlar birden fazla enzimle metabolize olabilir.
E) Faz II enzimleri konjugasyon reaksiyonundan sorumludur.

Doğru cevap: C

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Farmakokinetik fazın aşamalarından olan biyotrasformasyon ile ilgili olarak aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır? (Nisan 2016 BENZERİ)

A) Metabolizmanın asıl amacı ilacın lipofilitesini artırmakdır.
B) Furosemid, vücutta hiç metabolize edilmeden atılır.
C) INH (izoniazid) önce asetillenip sonra hidrolize uğrayarak metabolize edilir.
D) N-oksidasyon, faz1 reaksiyonları içindedir.
E) Glukuronidasyon Faz II reaksiyonları içindedir.

Doğru cevap: A

Genel farmakolojinin temel başlıklarından biri olan ilaç metabolizmasının önemli bazı özellikleri sorulmuştur.

- İlaçların büyük bir kısmı metabolize edilerek vücuttan uzaklaştırılır. Ancak, bazı ilaçlar ise vücutta hiç metabolize edilmez, yani değişmeden atılırlar. Bu nedenle "B" seçeneği doğrudur.

Vücutta hiç metabolize edilmeden atılan ilaçlar

- **Furosemid,** Amilorid
- **Aminoglikozidler (minimal metabolize olur)**
- **Digoksin**
- **Penisilinler**
- Azot protoksid, Xenon
- Kromoglikat
- Li
- Gabapentin
- Pregabalin

- Metabolizma büyük oranda karaciğerde gerçekleştirilir. Metabolizma sırasında çok sayıda farklı enzimler (CYP enzimleri gibi) kullanılabilir. Bu nedenle "D" seçeneği doğrudur.
- Karaciğerde ilaç metabolizması, aşağıda sunulduğu şekilde Faz 1 ve Faz 2 olmak üzere iki gruba ayrılır.

FAZ 1 reaksiyonlar	FAZ 2 reaksiyonlar
I. Oksidasyon Reaksiyonları: **a. Sitokrom P-450 bağımlı olanlar:** • Aromatik hidroksilasyon • Alifatik hidroksilasyon • Epoksidasyon Oksidatif dealkilizasyon • *N- Dealkilasyon* • *O- Dealkilasyon* • *S-Dealkilasyon* N-Oksidasyon Deaminasyon Desüfurasyon Deklorinasyon **b. Sitokrom P-450 bağımlı olmayanlar:** • Flavin monooksijenaz (FMO) (Ziegler enzimi) • Amin oksidaz • Dehirdojenasyon	**Konjugasyon Reaksiyonları:** • Glukuronidasyon • Sulfasyon • Asetilasyon • Metilasyon • Glutatyon konjugasyonu • Su konjugasyonu • Glisin konjugasyonu
II. Reduksiyon: • Azo redüksiyon • Nitro redüksiyon • Karbonil redüksiyon	
III. Hidroliz Reaksiyonları: • Karboksilesteraz • Epoksit hidrolaz • Esteraz	
IV. Diğer: • Dihidropirimidindehidrogenaz	

Faz I reaksiyonları: Ön-ilaçları aktive etmek için veya genellikle ilaçları inaktive etmek için kullanılan reaksiyonlardır.

Faz II reaksiyonları:
İlaçların polarizasyonunu (iyonizasyonunu= hidrofilitesini) arttıran konjugasyon reaksiyonlarıdır. "E" seçeneği de doğrudur.

- ***İlaçların metabolizmasında genel sıra; önce Faz I reaksiyonuna uğramak, daha sonra Faz II reaksiyonuna uğramaktır. Bu durumun önemli bir istisnası vardır. INAH (izoniazid) önce asetillenir (faz II), sonra da hidrolize uğrar (faz I). Bu nedenle "C" seçeneği yanlıştır.***
- Metabolizmanın asıl amacı; ilacı inaktif ve **polar (iyonize-hidrofilik)** şekle çevirmek ve böylece vücuttan atılımlarını kolaylaştırmaktır. Bu nedenle "A" seçeneği doğrudur.
- Ancak unutulmamalıdır ki bu durumun istisnaları vardır. Yani metabolizma sonrası her zaman ilaçlar inaktif şekle çevrilemez. Bazen ilaçlar vücuda alındıklarında inaktiftir ve karaciğerde oluşan metabolitleri aktiftir. Bu ilaçlar ön-ilaçlardır. Bazı ilaçların hem kendisi hem de metabolitleri aktiftir.

7. Oksidasyon reaksiyonu içeren ilaç metabolizması tipi aşağıdakilerden hangisidir? (Şubat 2018 Orijinal)

A) Asetilasyon **B)** Metilasyon
C) Aromatik hidroksilasyon **D)** Glukuronidasyon
E) Glutatyonilasyon

Doğru cevap: C

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

I. Asetilasyon
II. Glutatyonilasyon
III. Aromatik hidroksilasyon
IV. Glukuronidasyon
V. Metilasyon

Yukarıdakilerden hangisi karaciğer Faz 1 reaksiyonları arasında yer alan ve sitokrom p450 bağımlı olarak gerçekleşen bir oksidasyon reaksiyonudur? (Şubat 2018 BENZERİ)

A) Yalnız I B) I ve II
C) Yalnız III D) Yalnız IV
E) IV ve V

Doğru cevap: C

İlaç metabolizmasında karaciğer temel organdır. Karaciğerde gerçekleşen faz reaksiyonlarının özellikleri ve adları temel farmakolojide klasikleşmiş sorulardandır. Daha önce de çok benzeri sorulmuş bir sorudur. Daha önce "hangisi faz 1 reaksiyonudur?" şeklinde sorulmuştur. Oksidasyon reaksiyonları faz 1 reaksiyonlarıdır ve aromatik hidroksilasyon da bunların en önemlilerinden biridir.

Faz 1 ve Faz 2 reaksiyonlar ilaç metabolizmasında rol oynayan ve karaciğerde gerçekleşen ana metabolizma reaksiyonlardır. Aromatik hidroksilasyon sitokrom P450 bağımlı oksidasyon reaksiyonudur.

Faz 1 reaksiyonda ilacın farmakolojik aktivitesi genelde değişir. Bu değişim aktivitede azalma, aktivitede artış (ön ilaçların aktivasyonu, aktif metabolit oluşumu) veya toksik metabolitler oluşumu şeklinde oluşabilir. Faz 1 reaksiyonu oluşturan enzimler, genelde endoplazmik retikulumda bulunurlar.

Faz 2 konjugasyon reaksiyonları ilaca ya da Faz I'de oluşan metabolite endojen glukronik asit, sülfat, glutatyon, aminoasitler veya asetatın kovalent bağ ile bağlanması sonucunda oluşur. Faz 2 reaksiyon sonucunda metabolize olan ilaçların su çözünürlüğü artar (polar, hidrofilik) ve hidrofilitesi artmış inaktif ilaç konjugatları idrar ve feçesle atılır. Faz 2 reaksiyona giren ilaç ya da endojen maddenin molekül ağırlığı da konjugat eklenmesi sonucu artar. Faz 2 reaksiyona girmesine rağmen biyolojik aktivitesi artan nadide moleküllerden birisi morfinin metaboliti olan morfin 6-glukuronat'tır. Morfin 6-glukuronat morfinin kendisinden daha fazla analjezik etkiye sahiptir. Faz 2 reaksiyonu oluşturan enzimler genel olarak stoplazmada bulunurlar.

Metabolizma reaksiyonları

FAZ 1 reaksiyonlar	FAZ 2 reaksiyonlar
I. Oksidasyon Reaksiyonları: **a. Sitokrom P-450 bağımlı olanlar:** • Aromatik hidroksilasyon • Alifatik hidroksilasyon • Epoksidasyon Oksidatif dealkilizasyon • *N- Dealkilasyon* • *O- Dealkilasyon* • *S-Dealkilasyon* N-Oksidasyon Deaminasyon Desüfurasyon Deklorinasyon **b. Sitokrom P-450 bağımlı olmayanlar:** • Flavin monooksijenaz (FMO) (Ziegler enzimi) • Amin oksidaz • Dehirdojenasyon	**Konjugasyon Reaksiyonları:** • Glukuronidasyon • Sulfasyon • Asetilasyon • Metilasyon • Glutatyon konjugasyonu • Su konjugasyonu • Glisin konjugasyonu
II. Reduksiyon: • Azo redüksiyon • Nitro redüksiyon • Karbonil redüksiyon	
III. Hidroliz Reaksiyonları: • Karboksilesteraz • Epoksit hidrolaz • Esteraz	
IV. Diğer: • Dihidropirimidindehidrogenaz	

8. İlaçların eliminasyonu ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi doğru değildir? (Nisan-2013)

A) Metabolizma sonucu ilaçlar, daha polar hale dönüştürülerek kolaylıkla atılabilir.
B) İnce bağırsaklardan emilmeyen ilaçlar, dışkı ile atılır.
C) Böbreklerden glomerüler filtrasyon ile ilaçlar elimine edilebilir.
D) P-glikoproteinler, eliminasyonda rol alabilir.
E) İyonize moleküller, akciğerlerden kolaylıkla atılabilir.

Doğru cevap: E

Akciğerlerden solunum yolu ile ilaçlar uzaklaştırılabilir. Bu şekilde ilaç molekülünün alveol ve damar duvarından geçmesi gerekir. Akciğerlerden ancak küçük ve lipofilik (noniyonize, polar olmayan) moleküller atılabilir.

ELİMİNASYON

Tanım: İlaçların vücüttan uzaklaştırılmasıdır. Genellikle klerens ifadesi kullanılır. Klerens; birim zamanda ilaçtan temiz- lenen plazma hacmidir (ml/dk).

- **Klerens:** Karaciğer veya böbreğin birim zamanda ilaçtan temizlediği kan hacmidir (Birimi: ml/dk)

Vücuttaki İki Önemli Eliminasyon Organı Vardır

1. Karaciğer (Safra ile atım)
2. Böbrek (İdrar ile atım)

Diğerleri Eliminasyon Yolları: Ter, Tükürük, Süt, Solunum (alkol ve anestezi ilaçlarında önemli, küçük ve lipofilik maddeler bu şekilde atılabilir)

Böbreklerden Eliminasyon

- Renal eliminasyon= Glomerüler filtrasyon + Aktif tübüler sekresyon – Pasif/Aktif tübüler reabsorbsiyon
- **Glomerüler filtrasyon ile eliminasyon**
  - o **Transport kinetiği:** Pasif diffüzyona benzer o **Taşıyıcı:** Yoktur
  - o **Doygunluk:** Yoktur
  - o **Süzülen maddenin moleküler yapısı:** Küçüktür.
  - o **Plazma proteinlerine bağlı ilaçların bu yolla atımı:** Düşüktür
- **Renal tübüler salgılama ile**
  - o **Transport kinetiği:** Aktif transporta benzer o **Taşıyıcı:** Vardır.
  - o **Doygunluk:** Vardır.
  - o **Plazma proteinlerine bağlanma bu atımı:** Pek etkilemez, çünkü taşıyıcı daha sıkı bağlanır.

9. Kronik miyeloid lösemi nedeniyle imatinib kullanan bir hastada, aşağıdaki sitokrom P450 (CYP) enzimlerinden hangisini inhibe eden ilaçların tedaviye eklenmesinin toksisiteye neden olma olasılığı en yüksektir? (Nisan 2016 Orijinal)

A) CYP1A2
B) CYP2C9
C) CYP2C19
D) CYP2D6
E) CYP3A4

Doğru cevap: E

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Metabolizma reaksiyonlarında görev alan CYP (sitokrom p450) enziminin alt tipleri ile ilgili verilen aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır? (Nisan 2016 BENZERİ)

A) İmatinib'in metabolize edilmesinde en fazla rol alan CYP alt tipi CYP3A4'dür.
B) CYP2C9, genetik polimorfizminde varfarine bağlı kanama oluşabilir.
C) CYP2C19, genetik polimorfizminde klopidogrelin antiagregan etkisi azalır.
D) CYP2D6, genetik polimorfizminde metoprololün bradikardik etkisi artar.
E) CYP2A6, genetik polimorfizminde tolbutamide bağlı kardiyotoksisite oluşabilir.

Doğru cevap: E

KML tedavisinde kullanılan bir ilacın metabolik yolağı, bu yolağı inhibe eden herhangi bir ilacın yaratabileceği toksisite olgusu üzerinden sorgulanmıştır. Gerçekte imatinib'i metabolize eden CYP enzimi sorulmaktadır.

İmatinib, BCR-ABL Kinaz İnhibitörleri grubunda yer alır. Sıvı retansiyonu, ayak bileği ve periorbital ödem, plöral efüzyon (dasatinib), konjestif kalp yetmezliği, diare, QT uzaması (nilotinib) ve miyalji yan etkilerine neden olabilir. Majör metabolik yolağı CYP3A4'dür. CYP 3A4 indüktör ve inhibitörlerinden etkilenir.

Tolbutamid, CYP 2A6 değil, CYP 2C9 genetik polimorfizminde kardiyotoksisite oluşturabilir.

Aşağıdaki tabloda CYP enzimlerindeki genetik polimorfizme bağlı olarak metabolizması etkilenen ilaçlar ve oluşturduğu yan etkiler gösterilmiştir.

"Genetik polimorfizm örnekleri" başlıklı tabloya bakınız.

10. Aşağıdaki ilaçlardan hangisi, N-asetiltransferaz enzimi ile metabolize edilir? (Nisan 2012, Eylül 2012)

A) Fenitoin
B) Omeprazol
C) Varfarin
D) Asetaminofen
E) İzoniazid

Doğru cevap: E

Sık karşılaşılan bir genetik polimorfizm örneği olduğu için; N-asetilasyona uğrayan ilaçları bilmek klinik açıdan önemlidir.

İzoniazid karaciğerde N-asetil transferaz enzimi yardımıyla N-asetilasyona uğrar. Bazı kişilerde N-asetil transferaz enzimi daha az bulunabilir. Yavaş asetilleyiciler; genetik polimorfizm nedeniyle N-asetilasyon reaksiyonun yavaş gerçekleştiği kişilerdir.

"N-asetil transferaz ile metabolize olan ilaçlar" başlıklı tabloya bakınız.

11. Aşağıdakilerden hangisi N-asetil transferaz ile katabolize edilmez? (Eylül - 93)

A) Sülfonamid
B) İzoniazid
C) Hidralazin
D) Adrenalin
E) Prokainamid

Doğru cevap: D

Adrenalin, MAO (monoamine oksidaz) ve COMT (katekol-O-metil transferaz) enzimi ile katabolize edilir.

Bir önceki sorunun açıklamasına bakınız...

12. Aşağıdaki ilaçlardan hangisi sitokrom p450 aktivitesini inhibe etmez? (Eylül - 97)

A) Simetidin
B) Eritromisin
C) Ketokonazol
D) Rifampin
E) Verapamil

Doğru cevap: D

Genetik polimorfizm örnekleri

Defekt	Enzim	İlaç	Klinik
Oksidasyon	Cyp 2D6	**Kodein**	Azalmış analjezi /**solunum depresyonu**
		Debrisoquin	Ortostatik hipotansiyon
		Nortriptilin	Toksisite
		Metoprolol	**Bradikardi**
		Oksikodon Hidrokodon	Azalmış opioid etki
		Tamoksifen	**Meme kanseri nüksünde artış**
	Cyp 2C9	**Varfarin**	**Kanama**
		Tolbutamid	Kardiyotoksisite
	Cyp 2C19	Omeprazol	Artmış etki
		Mefenitoin	Toksisite
		Klopidogrel	**Kanama oluşması veya antiagregan etki azalması**
	Cyp 2A6	Nikotin	Daha az toksisite
N-asetilasyon	**N-asetil transferaz**	**Hidralazin**	**Lupus benzeri tablo**
		İzoniazid	**Periferik nöropati**
Esteraz	**Psödokolinesteraz**	**Süksinilkolin Mivaküryum**	**Uzamış apne**
Tiopürin- S-metil transferaz (TPMT)	TPMT aktivitesi yüksek	6-Merkaptopurin	Hepatotoksisite
	TPMT aktivitesi düşük	**6-Merkaptopurin**	**Miyelotoksisite**
Dihidropirimidin Dehidrogenaz	Dihidropirimidin Dehidrogenaz eksikliği	5-FU, Kapestabin	5-FU ve Kapestabin metabolizması yavaşlar, toksisite oluşur
Aldehid dehidrogenaz	Aldehid dehidrogenaz eksikliği	Etanol	Disülfiram benzeri reaksiyon

Faz1 metabolizma reaksiyonları mikrozomal ve non-mikrozomal olarak ikiye ayrılır. Mikrozomal enzimler içinde en önemlisi CYP (sitokrom p450)'dir. CYP'nin birçok alt tipi bulunmaktadır ve bu alt tiplerin inhibisyonu ve indüksiyonu nedeniyle ilaç etkileşimleri gerçekleşebilmektedir. Bu nedenle CYP inhibisyonuna veya indüksiyonuna neden olan ilaçlar birçok kez sorgulanmışdır...

Aşağıdaki "Mikrozomal enzimlerin aktivitesini etkileyen ilaçlar" başlıklı isimli tablo da da görüldüğü üzere şıklardak ilaçlardan sadece Rifampin CYP indüksiyonu yapar. Şıklarda ki diğer ilaçlar enzim inhibisyonu yapar.

"Mikrozomal enzimlerin aktivitesini etkileyen ilaçlar" başlıklı tabloya bakınız.

13. Aşağıdaki ilaçların hangisi karaciğerdeki mikrozomal enzimleri indükler? (Eylül - 2006)

A) Simetidin **B)** Eritromisin
C) Fenobarbital **D)** Kloramfenikol
E) Fenilbutazon

Doğru cevap: C

Fenobarbital, bir barbitüratdır ve CYP indüksiyonu yapar.

Bir önceki sorunun açıklamasına bakınız...

14. Karaciğerde mikrozomal enzimleri inhibe eden ilaç; aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül - 2000)

A) Griseofulvin **B)** Rifampin
C) Barbiturat **D)** Ketokonazol
E) Fenitoin

Doğru cevap: D

Bir önceki sorunun açıklamasına bakınız...

N-asetil transferaz ile metabolize olan ilaçlar		
İlaç	**Endikasyon**	**Major Yan Etki**
Asebutolol	Aritmi, Hipertansiyon	Uyuşukluk, Güçsüzlük, Uykusuzluk
Amantadin	İnfluenza-A, Parkinson	İştah azlığı, Baş ağrısı, Gece kabusu
Aminobenzoik asit	Cilt hastalıkları	Mide rahatsızlığı
Aminosalisilik asit	Ülseratif kolit	Allerjik ateş, Kaşıntı, Lökopeni
Amonafid	Prostat kanseri	Miyelosuprsyon
Amrinon	Kalp yetmezliği	Trombositopeni, Aritmi
Benzokain	Lokal anestezik	Dermatit, Kaşıntı, Methemoglobinemi
Kafein	Respiratuar distress	Uykusuzluk, Taşikardi, Baş dönmesi
Klonazepam	Epilepsi	Ataksi, Konuşma bozukluğu
Dapson	Lepra, Dermatit	Bulantı-kusma, Methemoglobinemi, Dermatit
Dipiron, Metimazol	Analjezik ilaçlar	Agranülositoz
Hidralazin	Hipertansiyon	Hipotansiyon, Taşikardi, Flushing, Baş ağrısı
İzoniazid	Tüberküloz	Periferik nöropati, Hepatotoksite
Nitrazepam	İnsomnia	Baş dönmesi, Samnolans
Fenelzin	Depresyon	SSS eksitasyonu, Ortostatik hipotansiyon
Prokainamid	Aritmi	Hipotansiyon, Lupus benzeri tablo
Sulfonamid	Enfeksiyon	Hipersensitivite, Hemolitik anemi, Lupus benzeri sendrom, Ateş

Mikrozomal enzimlerin aktivitesini etkileyen ilaçlar	
Enzim İnhibisyonu Yapanlar	**Enzim İndüksiyonu Yapanlar**
• Alkol (Akut etki) • Valproik asit (Antikonvülzan) • Simetidin (H2 blokör) • Eritromisin, Troleandomisin (Antibiyotik) • Ketokonazol, İtrakonazol, Flukonazol, Posakonazol, Vorikonazol (Antifungaller) • Metronidazol (Antiamip, Antibiyotik) • Amiodaron, Kinidin (Antiaritmik) • SSRI (Fluoksetin, Fluvoksamin, Paroksetin..) • Kalsiyum kanal blokörleri (Verapamil, Diltiazem, Nifedipin, Nikardipin) • Disülfiram (Alkol bıraktırma tedavisi) • Tiklopidin, Klopidogrel (Antiagregan) • Bupropiyon (Nikotin bağımlılık tedavisi) • Nefazodon • Metadon (Morfin idame tedavisi) • Trimetoprim, Klaritromisin Antibiyotik) • Siprofloksasin, Norfloksasin, Enoksasin • Disülfiram (Alkol bıraktırma tedavisi) • Spironolakton (Aldosteron antagonisti) • Oral kontraseptifler • Allopürinol (Gut ilacı) • Kloramfenikol, Eritromisin (Antibiyotik) • Difenhidramin, Prometazin (Antihistaminik) • Rosiglitazon, Pioglitazon (Oral antidiyabetik) • Sakinavir, Lopinavir, İndinavir (Anti-HIV) • Diğerleri: Azamulin, Boceprevir, Telaprevir, Montelukast, Tiotepa, Fensiklidin, Galangin, Furafilin, Mentofuran, Kuersetin, Tienilik asit	• Alkol (Kronik etki) • Fenitoin (Antikonvülzan) • Rifampin (Tüberküloz ilacı) • Karbamazepin (Antikonvülzan) • Griseofulvin (Antifungal) • Barbitüratlar (Sekobarbital inhibisyon yapar) • Sigara dumanı (Polisiklik aromatik hidrokarbonlar) • Etosüksimid (Antikonvülzan) • Klorsiklizin (Antihistaminik) • Trupgillerden zengin diyet • Mangalda kızartılmış besinler • Aminoglutetimid (Medikal adrenalektomi) • Siklofosfamid (Antineoplastik) • Omeprazol, Lansoprazol

15. Aşağıdaki ilaçlardan hangisinin birlikte kullanılması teofilinin serum düzeyini yükseltir? (Eylül - 2006)

A) Siprofloksasin
B) Rifampin
C) Griseofulvin
D) Sefaklor
E) Gentamisin

Doğru cevap: A

Metabolizma düzeyinde önemli ilaç etkileşimlerini bilmek önemlidir. Teofilin, terapötik penceresi dar olan bir astım ilacıdır. Siprofloksasin, teofilinin metabolizmasından sorumlu olan CYP enzim alt tipini inhibe ederek teofilinin serum seviyesinin artmasına neden olur.

"İlaç metabolizmasını azaltan ilaç örnekleri" başlıklı tabloya bakınız.

16. Aşağıdakilerden hangisi insan karaciğer p450 enzimlerini indüklemez? (Eylül - 2008)

A) Fenitoin
B) Rifampin
C) Karbamazepin
D) Omeprazol
E) Disülfiram

Doğru cevap: E

Metabolizmayı etkileyen ilaçlar; mikrozomal enzimleri ya indükler ya da inhibe eder. Ancak farklı mikrozomal enzimler üzerinde hem indüksiyon hem de inhibisyon yapabilen örnekler vardır. Omeprazol indükleyebildiği için cevap olamaz. Disülfiram; alkol bıraktırma ilacıdır, sadece inhibisyon yapar.

Mikrozomal enzimlerin bir alt tipinde indüksiyon, diğer bir alt tipinde inhibisyon yapan ilaçlar

- Omeprazol (Proton pompa inhibitörü)
- İzoniazid (Tüberküloz ilacı)
- Ritonavir, Eltavirin (HIV tedavisi)
- Fenilbutazon (Nonsteroid antiinflamatuar ilaç)
- Alkol, akut alım ile inhibisyon, kronik alım ile indüksiyon yapar.

17. Valproik asidin etkisini azaltan ilaç aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül - 2000)

A) Kortikosteroidler
B) Beta adrenerjik blokörler
C) Estradiol
D) Barbituratlar
E) Kinidin

Doğru cevap: D

Metabolizmayı hızlandıran ilaçlar; diğerlerinin etkisini azaltabilir. Barbitüratlar (sekobarbital hariç) mikrozomal enzim indüksiyonu yaparak valproik asidin plazma düzeyini düşürürler.

İlaç metabolizmasını azaltan ilaç örnekleri

İnhibe Eden	Metabolizması Yavaşlayan İlaç
Allopürinol Kloramfenikol, İzoniazid	Antipirin, Dikumarol, Probenesid, Tolbutamid
Klorpromazin	Propranolol
Simetidin	Klordiazepoksit, Diazepam, Varfarin
Dikumarol	Varfarin
Disülfiram	Antipirin, Etanol, Fenitoin, Varfarin
Etanol	Klordiazepoksit, Diazepam, Metanol
Greyfurt suyu	Alprazolam, Atorvastatin, Sisaprid, Siklosporin, Midazolam, Triazolam
Ketokonazol	Astemizol, Siklosporin, Terfenadin
Nortriptilin, Oral kontraseptif	Antipirin
Fenilbutazon	Fenitoin, Tolbutamid
Ritonavir	Amiodaron, Sisaprid, İtrakonazol, Midazolam, Triazolam
Sakinavir	Sisaprid, Ergot deriveleri, Midazolam, Triazolam
Spironolakton	Digoksin
Siprofloksasin	**Teofilin**
Trolandomisin	Teofilin, Metilprednizolon
İtrakonazol	Alfentanil, Alprazolam, Astemizol, Atorvaastatin, Buspiron, Sisaprid, Siklosporin, Delavirdin, Diazepam, Digoksin, Loratadin, Midazolam, Fenitoin, Kinidin, Sildenafil, Simvastatin, Sirolimus, Takrolimus, Triazolam, Verapamil, Varfarin

İlaç metabolizmasını arttıran ilaç örnekleri	
İndükleyen	Metabolizması Hızlanan İlaç
Benzopiren	Teofilin
Karbamazepin	Karbamazepin, Klonazepam, İtrakonazol
Klorsiklizin	Steroid hormonları
Etiklorvinol	Varfarin
Glutetimid	Antipirin, Glutetimid, Varfarin
Griseofulvin	Varfarin
Barbitüratlar	Barbitüratlar, Kloramfenikol, Klorpromazin, Kortizol, Kumarin, İmipramin, Dijitoksin, Glukokortikoidler, İtrakonazol, Metadon, Metoprolol, Oral kontraseptifler, Prednizon, Propranolol, Kinidin, Sakinavir, Valproat
Ritonavir	Midazolam
St. John bitkisi	Alprazolam, Siklosporin, Digoksin, İndinavir, Oral kontraseptifler, Ritonavir, Simvastatin, Takrolimus, Varfarin

18. Aşağıdakilerden hangisi fenitoin metabolizmasını arttırarak serum düzeyini <u>düşürür</u>? (Eylül - 2002)

A) Kloramfenikol B) Fluoksetin
C) İzoniazid D) Rifampin
E) Amiodaron

Doğru cevap: D

Soru dolaylı olarak CYP indüksiyonu yapan ilacı sorguluyor...

Seçeneklerde mikrozomal enzim indüksiyonu yapan tek ilaç Rifampin'dir. Rifampin pekçok mikrozomal enzimi indükler. Bu nedenle pekçok ilaç ile etkileşime girebilir.

19. Aşağıdakilerden hangisinin etkileşiminde; birinci ilaç ikincinin metabolizmasını <u>yavaşlatır</u>? (Eylül - 94)

İLAÇ	II. İLAÇ
A) Rifampisin	- Kinidin
B) Karbamazepin	- Kortikosteroid
C) Simetidin	- Fenitoin
D) Barbitürat	- Doksisiklin
E) Karbamazepin	- Östrojen

Doğru cevap: C

Seçeneklere bakıldığında 1.ilacın inhibisyon yaptığı tek seçenek C seçeneğidir. C seçeneğinde ki simetidin; histamin H2 reseptör blokörü olup aynı zamanda mikrozomal enzim inhibisyonu ile antiepileptik ilaçlardan fenitoinin metabolizmasını yavaşlatır. Bu şekilde fenitoinin etkinliğini arttırır.

20. Aşağıdaki ilaç çiftlerinin hangisinde; birinci ilaç ikincinin metabolizmasını hızlandırır? (Nisan - 2000)

I. İLAÇ	II. İLAÇ
A) Barbitüratlar	Kortikosteroidler
B) Eritromisin	Karbamazepin
C) Simetidin	Fenitoin
D) Kloramfenikol	Fenitoin
E) Kloramfenikol	Sulfonilüre

Doğru cevap: A

Seçeneklere bakıldığında 1.ilacın indüksiyon yaptığı tek seçenek A seçeneğinde ki barbitüratlardır. Barbitüratlar, sekobarbital dışın da mikrozomal enzim indüksiyonu yaparlar.

21. Aşağıdaki ilaç çiftlerinden hangisinde; birinci ilaç ikincinin metabolizmasını inhibe eder? (Eylül - 2001)

İLAÇ	II. İLAÇ
A) Fenitoin	- Kinidin
B) Demir	- Antasitler
C) Barbitüratlar	- Kortikosteroidler
D) Kloramfenikol	- Fenitoin
E) Barbitüratlar	- Fenotiazın

Doğru cevap: D

"Mikrozomal enzimlerin aktivitesini etkileyen ilaçlar" başlıklı tabloya bakınız.

22. Aşağıdaki ilaçlardan hangisi; karaciğerde mikrozomal enzimleri indükler? (Eylül - 2004)

A) Asetaminofen B) İbuprofen
C) Rifampin D) Fenasetin
E) Diazepam

Doğru cevap: C

"Mikrozomal enzimlerin aktivitesini etkileyen ilaçlar" başlıklı tabloya bakınız.

23. Enzim indüksiyonu mekanizması ile oral antikoagülanların etkisini azaltan ilaç aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül 99)

A) Fenobarbital B) Siprofloksasin
C) Eritromisin D) Simetidin
E) Verapamil

Doğru cevap: A

Fenobarbital; bir barbitüretdır ve mikrozomal enzimleri indükleyerek oral antikoagülan varfarinin etkisini azaltabilir.

24. Aşağıdaki ilaçlardan hangisi; antikoagülanların metabolizmasını inhibe ederek antikoagülan etkiyi arttırır? (Nisan-96)

A) Fenilbutazon B) Rifampin
C) Barbitürat D) Karbamazepin
E) Metronidazol

Doğru cevap: E

Soru dolaylı yoldan mikrozomal enzim indüksiyonu yapan ilacı sorguluyor...

Metronidazol, enzim inhibisyonu yaparak, antikoagülanların metabolizmasını inhibe ederek etkilerini artırır.

25. Aşağıdakilerden hangisi faz II metabolizma reaksiyonudur? (Nisan - 2003)

A) Oksidasyon
B) Epoksidasyon
C) Hidroliz
D) Redüksiyon
E) Glukronidasyon

Doğru cevap: E

Metabolizma reaksiyonları Faz I ve Faz II diye iki ana başlıkta incelenir. Bu reaksiyonlarla ilgili primer soru isimleridir...

Faz2 reaksiyonları konjugasyon reaksiyonlarıdır. Glukronidasyon (glukuronik asit ile birleşme), bir konjugasyon reaksiyonudur.

Faz I reaksiyonlarında amaç ilacı inaktive etmek iken Faz II' de amaç genellikle ilacı polarize edip vücuttan uzaklaştırmaktır.

FAZ II REAKSİYONLARI

- Faz II reaksiyonlarında **en sık** kullanılan konjugatın glukronik asit (**glukronik asit ile konjugasyon)** olduğuna dikkat ediniz.
- Glukronizasyon genellikle **mikrozom**da; glisin ile konjugasyon **mitokondri**de; diğerleri genellikle **sitozolde** gerçekleşir.
- Kovalent bağ gelişir, irreversibl reaksiyonlardır (Faz I reversibl'dır).
- Yaşlılarda aktivitesi azalmaz (Faz I yavaşlar).

Konjugasyon Reaksiyonları Glukronizasyon

- Örnek: Asetaminofen, Morfin, Oksazepam, Lorazepam, Diazepam, Digoksin
- Endoplazmik retikulumda gerçekleşebilen tek faz II reaksiyon örneğidir

Sülfatasyon

- Örnek: Steroidler, Metildopa, Asetaminofen

N-metilasyon

- Örnek: Noradrenalin → Adrenalin
- Enzim: Feniletanolamin N-metil transferaz (FNMT)
- Diğer örnek: Histamin, Thiourasil, Dopamin

O-metilasyon

- Örnek: Katekolamin metabolizması
- Enzim: Kateko O-metil Transferaz (COMT)
- Diğer metilasyon örnekleri: Levodopa, Metildopa, Merkaptopurin, Kaptopril

Asetilasyon

- Nadiren kullanılan bir metabolizma reaksiyonudur
- Örnek: Hidralazin, İzoniazid, Prokainamid, Sulfonamidler, Dapson, Klonazepam, Meskalin

Glutatyonizasyon

- Örnek: Adriamisin, Fosfomisin, Busulfan, Etakrinik asit

Glisinizasyon

- Örnek: Nikotinik asit, Salisilik asit, Deoksikolik asit

26. Parasetamol zehirlenmesinin tedavisinde N-asetil sistein aşağıdaki kimyasal reaksiyonlardan hangisini hızlandırdığı için uygulanır? (Eylül 2016 Orijinal)

A) Glutatyon konjugasyonu
B) Glukuronid konjugasyonu
C) Sulfat konjugasyonu
D) Oksidasyon
E) Hidroksilasyon

Doğru cevap: A

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Asetaminofen zehirlenmesi tedavisinde kullanılan ilaç aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül 2016 BENZERİ)

A) N-asetil sistein
B) Mesna
C) Folinik asid
D) Glucarpidase
E) Amifostin

Doğru cevap: A

Sık kullanılan bir non-steroidal antiinflamatuar ilaç olan parasetamolün metabolizması ve zehirlenmesinde kullanılan ilaç olan N-asetil sistein daha önce de sorulmuştu. Bu kez tedavide kullanılan N-asetil sisteinin etki mekanizması sorulmuştur.

Parasetamol (Asetaminofen) Non-Steroidal Antiinflamatuar İlaçlar (NSAİİ) grubunda yer alır ve vücutta N-asetil-p-benzokinonim metabolitine dönüşür. Bu metabolit karaciğere toksiktir ancak normalde vücutta glutatyon ile konjuge edilir ve uzaklaştırılır. Aşırı dozda parasetamol kullanımında bu metabolit çok fazla miktarda oluşur ve vücudun glutatyon rezervi bu toksik metaboliti inaktive etmek için yeterli olamaz.

Zehirlenmenin tedavisinde N-asetilsistein (vücutta glutatyona dönüşür) kullanılır. N-asetilsistein, dışarıdan glutatyon takviyesi yapmaktadır. Asetilsistein, asetaminofenin doz aşımına bağlı olarak oluşan hepatotoksisite üzerine etkisini karaciğer glutatyon seviyesini koruyarak veya artırarak gösterir. Böylece toksik metabolit olan N-asetil-p-benzokinonim glutatyon ile konjuge edilerek uzaklaştırılmış olur.

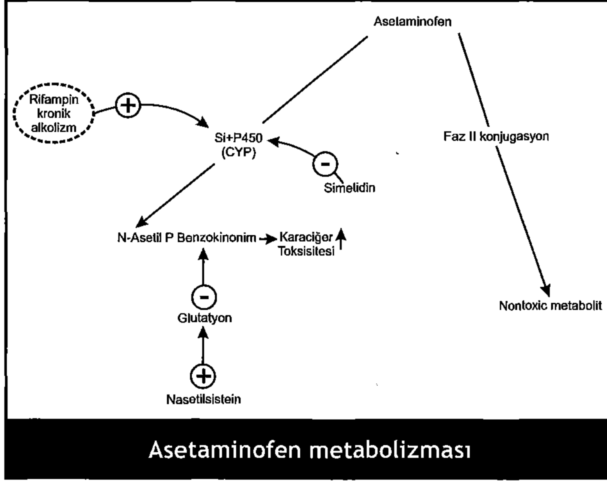
Glutatyon ile konjugasyon (glutatyon-S-transferaz) özellikle epoksitler ve diğer reaktif elektrofilik metabolitlerin inaktivasyonunda rol oynar.

Mesna (2-merkaptoethanesulfonat), siklofosfamidin yan etkilerini azaltmak için kullanılır.

Metotreksat yan etkileri azaltmak için tedaviye **folinik asit (lökovorin)** veya Glucarpidase eklenir. Lökovorin (5-formyltetrahydrofolate), metotreksat tarafından inhibe edilen dihidrofolat redüktaz enzimi basamağını atlayarak, folat havuzunu normal hücrelerde tamamlar ve toksisiteyi engeller.

Glucarpidase rekombinan karboksipeptidaz olup metotreksatı parçalayarak etkisini azaltır. Lökovorin yüksek doz metotreksat kullanımda normal hücreleri sitotoksik etkiden korur.

Amifostin, sisplatin nefrotoksisitesini baskılamak için kullanılır.



Asetaminofen metabolizması

27. **Aşağıdakilerden hangisi faz II metabolizma reaksiyonlarından biri değildir?** (Eylül - 2011)

A) İlaç moleküllerinin fonksiyonel grubunun endojen glukuronidasyonu
B) İlacın faz I metabolitinin endojen glutatyon ile konjugasyonu
C) İlaç moleküllerinin sülfat ile konjugasyonu
D) İlaç moleküllerinin ester veya amid bağlarının hidrolizi
E) İlacın faz I metabolitinin asetilasyonu

Doğru cevap: D

Şıklardakilerin dört tanesi Faz2 reaksiyonu olan konjugasyon reaksiyonudur (glutatyon, glukuronik asid, sülfat, asetil ile konjugasyon). Hidroliz ise bir kopma reaksiyonudur ve birinci faz reaksiyonlarından bir tanesidir.

Faz I Reaksiyonları & Substrat Örnekleri
Oksidasyon

- **Dealkalizasyon:** İmipramin, Diazepam, Kodein, Eritromisin, Morfin, Tamoksifen, Teofilin
- **Deaminasyon:** Diazepam, Amfetamin
- Desülfürasyon
- Dehidrojenasyon
- Deklorinasyon
- N/S-oksidasyon: Klorfeniramin, Dapson, Meperidin, Simetidin, Klorpromazin, Omeprazo
- **Epoksidasyon:** Örneğin araşidonik asitten epoksitlerin oluşumu
- **Aromatik hidroksilasyon:** Fenitoin, Fenobarbial, Propranolol, Amfetamin, Varfarin
- **Alifatik hidroksilasyon:** Tolbutamid, İbuprofen, Fenobarbital, Siklosporin, Midazolam
- **CYP450 bağımsız oksidasyon:** Flavin monooksijenaz, Amin osidaz, Dehidrohgenez

Redüksiyon Kopma

- DeKarboksilasyon
- **Hidroliz:** Prokain, Aspirin, Klofibrat, Meperidin, Enalapril, Kokain, Lidokain, Prokainamid, İndometazin

28. **Aşağıdaki ilaç biyotransformasyon reaksiyonlarından hangisi bir oksidatif reaksiyon şeklidir?** (Nisan - 2005)

A) Asetilasyon
B) Aromatik hidroksilasyon
C) Sülfasyon
D) Hidroliz
E) Glukronidasyon

Doğru cevap: B

Şıklardaki tek oksidatif reaksiyon aromatik hidroksilasyondur. Hidroliz, kopma reaksiyonudur. Asetilasyon, sülfasyon, glukronidasyon ise konjugasyon reaksiyonlarıdır. Detaylı bilgi için bir önceki sorunun açıklamasını inceleyiniz.

29. **Heparinle ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır?** (Eylül 2013 Orijinal)

A) Plazmadaki yarılanma ömrü 100-1000 Ü/kg doz aralığında dozdan bağımsızdır.
B) Antikoagülan etkisi ilaç kesildikten sonra birkaç saat içerisinde ortadan kalkar.
C) Plazmadan başlıca retiküloendotelyal sistem aracılığıyla temizlenir
D) Antikoagülan etkisi protomin sülfat ile geri dönebilir.
E) Acil antikoagülan tedavi gerektiren durumlarda seçilmesi gereken bir ilaçtır.

Doğru cevap: A

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

I. Sıfırıncı derece kinetik ile elimine edilir.
II. İntrensek antikoagülan aktivitesi vardır.
III. Teratojendir, gebelerde kullanılmaz.

Heparinle ile ilgili yukarıdaki ifadelerden hangisi ya da hangileri doğrudur? (Eylül 2013 BENZERİ)

A) Yalnız I B) Yalnız II C) Yalnız III D) I ve II E) II ve III

Doğru cevap: A

Heparinin etkileriyle ilgili orta zorlukta bir sınav sorusu. Kardiyovasküler sistem sorusu gibi gözükse de aslında genel farmakoloji sorusu, soru da heparinin 0 derece kinetikle elimine olmasının bilinmesi isteniyor....

Heparin retiküloendotelyal sistemde hızla yıkılan kısa etkili bir antikoagülandır. Heparin antirombin 3 aktivitesini 1000 katına çıkararak başta faktör Xa ve IIa'yı olmak üzere koagulasyon faktörlerini inhibe ederek antikoagülan etkinlik oluşturur, kendisine ait intrensek antikoagülan aktiviteye sahip değildir. Plasental geçişi olmadığından gebelerde güvenlidir. Gebelerde kullanılmayan en önemli antikoagülan varfarin'dir. Etkisi a PTT ile ölçülür.Yarılanma ömrü yaklaşık 1 saat olduğu için 3-4 saatte etkisi sonlanır. Antikoagülan etkisinin hızlı başlaması acil durumlarda tercih edilmesini sağlar. Antidotu protamin sülfattır.

Heparin 0. derece kinetikle yıkılan bir ilaç olduğundan 100-1000 Ü/kg doz aralığında yarılanma ömrü uzar.

Sıfırıncı derece kinetik ile elimine edilen ilaçların; eliminasyon hızı sabittir, plazma yarı ömrü değişkendir, doz aşımında dikkatli olmak gerekir.

İLAÇLARIN ELİMİNASYONDA KİNETİK DAVRANIŞI

- Eliminasyon hızı çoğu kez klerens ile tarif edilir.
- **Klerens;** birim zamanda ilaçtan temizlenen plazma hacmi demektir. Birimi ml/dk'dır. **Genel Formül: Eliminasyon Hızı= K x C***

Birinci Derece Kinetik (C) (Lineer eliminasyon)

- **Hız:** Konsantrasyonla orantılıdır (= Değişken) o Konsantrasyon (C) arttıkça hız da artar.
- **Eliminasyon:** Birim zamanda belli oranda gerçekleşir.
- **Konsantrasyon arttıkça eliminasyon hızı da arttığı için yarı ömür:** Sabittir (Dozdan veya konsantrasyondan etkilenmez)
- İlaçların büyük bir kısmında gözlenen kinetik davranış biçimidir

Sıfırıncı Derece Kinetik (C^0) (Non-lineer eliminasyon)

- Kapasite ile sınırlı (doyurulabilir) eliminasyon olarak da adlandırılır. Nedeni karaciğerdeki enzimlerin veya böbrek transport mekanizmalarının satürasyonu olabilir.
- **Hız:** Konsantrasyondan bağımsız (= Sabit)
  - o Konsantrasyon (C) arttıkça hız değişmez, çünkü C^0 her zaman 1'e eşit olacaktır.
- **Eliminasyon:** Birim zamanda belli miktarda gerçekleşir.
- Konsantrasyon artmasına rağmen eliminasyon hızı sabit kaldığı için yarı ömür: Değişkendir (Dozdan veya konsantrasyondan etkilenir)
- Kısıtlı sayıda ilaçta gözlenir.
- **Örnekler:** Heparin, Alkol, Fenitoin, Salisilatlar (Yüksek dozda)

30. Aşağıdaki ilaçlardan hangisinin renal yolla atılımı <u>en azdır</u>? (Eylül - 2001)

A) Diazepam
B) Digoksin
C) Gentamisin
D) Amikasin
E) Siprofloksasin

Doğru cevap: A

Vücutta iki önemli eliminasyon organı vardır. Lipofilik ilaçlar genellikle karaciğerde metabolize olup safrayla atılırken hidrofilik ilaçlar böbrekten atılır.

Santral sinir sistemine etki eden ilaçlar (diazepam); genellikle lipofilik yapıdadır ve karaciğerden metabolize edilerek atılır.

Digoksin, renal atım oranı yüksek olan pozitif inotropik ilaçtır.

Gentamisin ve **amikasin**, hidrofilik yapıdaki minoglikozid grubu antibiyotiklerdir.

Siprofloksasin, renal atımı yüksek olan florokinolondur. Kinolon gubu antibiyotiklerin çoğu renal yoldan atılır. Karaciğerden atılan tek istisna moksifloksasindir.

31. Aşağıdaki ilaçlardan hangisinin eliminasyon hızı; karaciğer kan akımına göre değişir? (Eylül - 2004)

A) Tamoksifen
B) Morfin
C) Amoksisilin
D) Betametazon
E) Fenobarbital

Doğru cevap: B

Absorbsiyonu etkileyen presistemik eliminasyon ve enterohepatik sirkülasyon gibi bazı özel durumlar vardır. Özellikle presistemik elminasyon, sıkça sorgulanır...

İlaçların karaciğerden geçerken yüksek oranda inaktif metabolitlerine dönüştürülmesine presistemik eliminasyon (ilk geçiş etkisi) denir. Morfin karaciğerde yüksek oranda presistemik eliminasyona uğrar ve bu sebeple eliminasyon hızı karaciğer kan akımına göre değişir.

Eliminasyonu Hepatik Kan Akımı İle Sınırlı Olan İlaçlar

- Beta blokör: **Propranolol, Labetalol, Alprenolol**
- Trisiklik antidepresan: **Amitriptilin, İmipramin, Desipramin**
- Opioid türevleri: **Morfin, Propoksifen, Pentazosin, Meperidin**
- Antiaritmik: **Lidokain**
- Antihipertansif: **Verapamil**
- Antitüberküloz: **İzoniazid**
- Hipnosedatif: **Klometiazol**

Hepatik klerensi yüksek olan ilaçlar

• ß-blokörler / Labetolol • Narkotik analjezikler • Lidokain • TAD / INH • Verapamil • Klorpromazin	Bunlar yüksek **ekstraksiyon** oranlı ilaçlardır. Bu ilaçlar karaciğer kan akım hızındaki değişikliklerden fazla etkilenirler. Karaciğer kan akımı hızlanırsa, bu ilaçların eliminasyonu artar.

Düşük ekstraksiyon oranlı ilaçlar: Bunlar karaciğerde eliminasyonu yavaş olan ilaçlardır. Karaciğer enzim indüksiyonu ve inhibisyonundan belirgin etkilenirler.

32. Aşağıdakilerden hangisi probenesidin etki mekanizmasını <u>en iyi</u> şekilde tarif eder? (Eylül - 92)

A) Ürik asidin tübüler reabsorbsiyonunu engellemesi
B) Ksantin oksidazı inhibe etmesi
C) Bağırsaktan ürik asidin absorbsiyonunu engellemesi
D) Ksantinin ürik asite dönüşümünü arttırması
E) Ksantinin ürik asite dönüşümünü azaltması

Doğru cevap: A

Probenesid genellikle gut tedavisinde kullanılan ürikozürik etkili bir ilaçtır. Böbreklerde proksimal tübülde bulunan taşıyıcıya bağlanarak ultrafiltrattaki üratların reabsorbsiyonunu engeller.

Renal Sekresyonu Probenesid İle İnhibe Olan İlaçlar

- **Beta laktam grubu antibiyotikler**
- **Nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar**
- **Asiklovir:** HSV tedavisinde kullanılır
- **Lorazepam:** Benzodiazepin türevi hipnosedatiftir
- **Furosemid:** Potent etkili diüretiktir
- **Metotreksat:** Dihidrfolat redüktaz inhibitörü antineoplastiktir
- **Teofilin:** Metilksantin türevi astım ilacıdır
- **Rifampin:** RNA polimeraz inhibitörü tüberküloz ilacıdır

33. Seksen beş yaşında bir hastada penisilin tedavisinde doz ayarlamada öncelikle göz önünde bulundurulması gereken farmakokinetik parametre aşağıdakilerden hangisidir? (Aralık - 2010)

A) Bağırsaklardan emilim
B) Vücut sıvılarında dağılım
C) Karaciğerde metabolizma
D) Böbreklerden atılım
E) Kan-beyin bariyerini aşma

Doğru cevap: D

Yaşlı kişilerde böbrek ve karaciğer fonksiyonlarında kayıplar yaşanır. Bu nedenle böbrek ve karaciğer yoluyla atılan ilaçların çoğuna karşı yaşlı insanlarda duyarlılık artabilir.

Soruda penisilin kullanılacak yaşlı hastada dikkat edilmesi gereken vücut fonksiyonu sorgulanmıştır. Penisilinler hidrofilik ilaçlardır ve genellikle renal yolla atılırlar. Bu nedenle yaşlı bir hasta penisilin kullanacaksa böbrek fonksiyonlarının kontrol edilmesi en önemli ilkedir.

Metabolizma ve Eliminasyon İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Geriatrik yaş grubunda faz2 reaksiyonlarının hızı azalmaz.**
2. **Çin ve Japon ırklarında genetik polimorfizm sonucunda; ADH (alkol dehidrogenaz) aktivitesi artarsa ve aldehit dehidrogenaz 2 (ALDH2) aktivitesi azalırsa, asetaldehit birikimine bağlı alkolden tiksinme hissi oluşur ve alkolizm daha az görülür.**
3. **CYP enzimlerinin inhibisyonu ilaçların plazma konsantrasyonlarının uzun süre yüksek kalmasına ve toksik etki oluşturmalarına neden olur.**
4. **Bir ön-ilaç karaciğerde kendini metabolize eden sitokrom P450 enzimlerini indüklemektedir. Bu ilaç uzun süre uygulandığında aşağıdakilerden hangisi gelişir...** Potensi artar
5. **Kodein, morfin ve trisiklin antidepresan (imipraminin...)'ın hem kendisi aktifdir hem de metabolitleri aktifdir.**
6. **Siklofosfamid hem ön ilaçdır hem de toksik metabolit üretir.**
7. **Minoksidil ön ilaçdır.**
8. **Kodein ve metoprolol metabolizmasında görevli olan ve sıklıkla genetik polimorfizm gözlenebilen mikrozomal enzim alt tipi; aşağıdakilerden hangisidir...** CYP2D6
9. **CYP2D6 genetik polimorfizmi olanlarda debrisoquinin ortostatik hipotansiyon yapma ihtimali artar.**
10. **CYP2C9 genetik polimorfizmi olanlarda varfarin kanama, tolbutamid ise kardiyotoksisite yapar.**
11. **CYP2C19 genetik polimorfizmi olanlarda aktivitesi etkilenen ilaç...** Klopidogrel
12. **Faz2'de aktifleşen 2 ilaç...** Morfin (morfin 6-glukuronat) ve minoksidil (minoksidil N-O sülfat)
13. **Vücutta metabolize edilmeyen veya çok az metabolize edilen ilaçlar...** Aminoglikozidler, furosemid, penisilinler, nitröz oksit, digoksin
14. **Genetik farklılıktan en sık etkilenen faz1 reaksiyonu...** Oksidasyon
15. **Genetik farklılıktan en sık etkilenen oksidasyon reaksiyonu...** CYP2D6
16. **Mikrozomal enzimler tarafından gerçekleştirilen faz2 reaksiyonu...** Glukuronik asit ile konjugasyon
17. **Bazik maddeler (santral sinir sistemi ve nöronu etkileyen ilaçlar) süt içinde iyon tuzağına düşerler.**
18. **Yirmi yaşında erkek hasta tonik-klonik nöbet nedeniyle fenitoin ile tedavi ediliyor. İlacın plazma seviyesi terapötik aralığın altında seyrediyor ve ara ara epilepsileri devam ediyor. İlacın dozu arttırılıyor. İki saat sonra hastada ataksi, letarji ve nistagmus gelişiyor. Bakılan ilaç plazma seviyesi çok yüksek olarak tespit ediliyor. Hastada kısa sürede fenitoin'in plazma seviyesindeki dramatik yükselmenin nedeni büyük olasılıkla aşağıdakilerden hangisine bağlıdır...** Nonlineer eliminasyon (Sıfırıncı derece kinetik)
19. **Birinci derece kinetiğe uyan eliminasyonda;** plazma konsantrasyonu arttıkça eliminasyon hızı artar, eliminasyon birim zamanda belli bir oranda gerçekleşir, bu şekilde elimine olan ilaçların sabit bir yarı ömrü vardır, sık gözlenen bir eliminasyon şeklidir.
20. **Probenesid, penisilin gibi asit yapıdaki maddelerin tübüler sekresyonunu engeller ve asit maddelerin vücuttaki miktarını artırır.**
21. **Propranolol hangi etkisi ile kendi biyoyararlanımını artırır...** Karaciğer kan akımını azaltarak

FARMAKODİNAMİK FAZ

1. Aşağıdakilerden hangisi bir popülasyonda, ilaca olan duyarlılıktaki varyasyon hakkında bilgi verir? (Nisan - 2010)

A) Kuvantal doz - yanıt eğrisi
B) Maksimal etkinlik
C) İlaç potensi
D) Terapötik indeks
E) Derecelendirilmiş doz - yanıt eğrisi

Doğru cevap: A

Farmakodinaminin grafiği olan doz cevap eğrileriyle bir soru...

DOZ-CEVAP İLİŞKİSİ

Kademeli Doz-Cevap İlişkisinde

- **Cevap:** Konsantrasyonun artmasıyla artar
- **Araştırma:** Tek kişi üzerinde yapılır
- **Potens parametresi:** EC50 & ED50
- **Örnek:** Birçok ilacın sahip olduğu doz-cevap ilişkisidir

Kuvantal Doz-Cevap İlişkisinde

- **Cevap:** Ya vardır ya da yoktur (Yani kademe yoktur)
- **Araştırma:** Birçok kişi üzerinde yapılır
- **Potens parameteresi:** ED50t
- **Örnek:** Genel anestezikler, Toksikasyon, Bulantı-kusma ilaçları

Doz-Cevap İlişkileri

- **Kademeli doz- cevap ilişkisinden elde edilebilecek olan bilgi**
  - o Maksimum etki (Emax ≈ Efikasite)
- **Kuvantal doz- cevap ilişkisinden elde edilebilecek olan bilgi**
  - o Bir popülasyonda ilaca olan duyarlılıktaki varyasyon hakkında bilgi elde edilebilir,TD50, LD50 ve terapötik indeks hesaplanabilir ancak efikasite (Emax) hesaplanamaz
- **Her iki ilişkiden de elde edilebilecek olan bilgi**
  - o Potens & Selektivite

2. Aşağıdakilerden hangisi bir ilacın farmakodinamik etkinliğini <u>en iyi</u> tanımlar? (Nisan - 2010)

A) İlacın etki oluşturduğu derişimdir.
B) İlacın maksimal etkiyi oluşturduğu derişimdir.
C) İlacın reseptörüne bağlanma yeteneğidir.
D) İlacın reseptöre bağlanarak uyarı oluşturabilme yeteneğidir.
E) İlacın maksimal etkinin yarısını oluşturduğu derişimdir.

Doğru cevap: D

Genel farmakolojinin girişindeki temel kavram olan farmokodinaminin tanımı sorulmuştur. Çeldirici olarak farmakokinetik tanımlama kullanılmıştır.

Farmakodinami, ilaçların vücut üzerinde oluşturduğu etkileri inceler. Etki mekanzmaları içinde en önemlisi reseptörlerdir. Şıklarda reseptörlerle ilgili 2 tane seçenek vardır (C,D), ancak uyarı (etki) yeteneğinden bahseden D seçeneği doğru cevapdır.

- İnsan-ilaç ilişkisini inceleyen anabilim dalıdır. Kabaca ikiye ayrılabilir:
- **İnsanın ilaca etkisini inceleyen kısmı:** Farmakokinetik faz olarak adlandırılır
  - o Bu nedenle farmakokinetik faz ile ilgili grafiklerde Y ekseni genellikle: İlacın konsantrasyonunu gösterir (Örnek: Konsantrasyon / Zaman grafiği)
- **İlacın insana etkisini inceleyen** (= **D**rug effect) **kısmı:** FarmakoDinamik faz
- Bu nedenle farmakodinamik faz ile ilgili grafiklerde Y ekseni genellikle: İlacın etkisini gösterir (Örnek: Etki / Zaman grafiği)

3. Guanin nükleotidlerini bağlayan G proteinleri ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi <u>yanlıştır</u>? (Eylül - 2009)

A) Hücre zarını 3 kez aşan bir reseptördür.
B) α, β ve γ olmak üzere 3 alt birimi vardır.
C) α alt birimi nükleotidleri bağlar.
D) Alt birimler adenilil siklaz ve fosfolipaz C gibi effektörleri aktive eder.
E) Gs, Gi, Gq, Gt gibi farklı tipleri vardır.

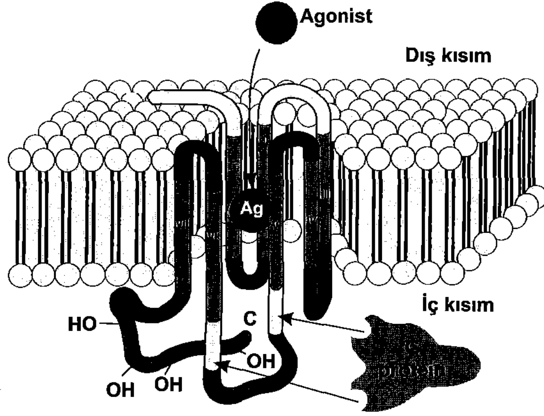
Doğru cevap: A

Farmakodinamiğin en önemli konusu olan reseptörler, sadece farmakolojide değil, fizyoloji ve biyokimya da da sıkça sorgulanır. Bu soruda da önemli reseptör gruplarından olan G protein ile kenetli reseptörlerin alt tiplerini bilememizi istiyor...

G proteinleri bir reseptör değildir ve membranı katetmez. G proteini ile kenetli reseptörler; hücre membranını 7 kez kateder.

G proteinin alfa, beta ve gama isimli 3 subuniti mevcuttur ve reseptör inaktif iken alfa alt birimine GDP bağlı şekildedir. Reseptör uyarılınca GDP, GTP'ye dönüşür ve alfa alt birimini kompleksten ayırır, açığa çıkan alfa-GTP kompleksi, reseptör alt tipine göre; hücre membranındaki adenilat siklaz, fosfolipaz C gibi enzimler üzerinden etki oluşturur.

- Reseptörleri (= Serpentin reseptörleri): Membranı **yedi** kez katederler
- Bulundukları yer: Hücre membranında **intrasitoplazmik** yüzeydir
- Alt birimleri: Alfa, Beta, Gama
- Çeşitleri: Gs, Gq, Gi, Gt..
- Bu proteinler ile kenetli yolağı inhibe eden madde: **Arrestin**



G proteinleri & Kenetli Reseptörler

4. **Damar düz kasında Gq proteini ile kenetli reseptörlerin aktivasyonu; aşağıdakilerden hangisine neden olmaz?** (Nisan-2010)

   A) Hücre içi kalsiyum miktarında artış
   B) Hücre içi inozitol fosfatların artışı
   C) Fosfolipaz C enziminin aktivasyonu
   D) Protein kinaz C enziminin aktivasyonu
   E) Guanilat siklaz enziminin aktivasyonu

Doğru cevap: E

Soruda G proteinleri ile kenetli (metabotropik) reseptörlerin etki mekanizması sorgulanıyor. Guanilat siklaz reseptörleri G protein ile kenetli değildir ve sorunun cevabıdır.

G Proteinleri İle Kenetli Reseptörlerin Genel Etki Mekanizması

1. **Reseptör uyarılır:** GTP-alfa kompleksten ayrılır
   - o Çünkü nükleotidleri bağlaryan alfa alt birimdir
2. **GTP-alfa:** Hücre membranında bulunan effektör enzimi etkiler

G proteinleri ile kenetli reseptörler

	Efektör Enzim	İkinci Haberci	Reseptör Örneği
G_i	Adenilil siklaz	cAMP↓	Alfa2, D2, D3, D4, M2, M4, 5-HT1, GABA-B, Opioid reseptörleri, CB1/ 2, P2Y12
G_s	Adenilil siklaz	cAMP↑	Beta, D1, D5, H2, Glukagon, Prostasiklin, 5-HT4-6-7
G_q	Fosfolipaz C	DAG↑IP3↑	Alfa1, H1, M1, M3, M5, 5-HT2, 5-HT1C, Bombesin, NK, CCK, AT1, ETA/B, TxA2
G_t	Fosfodiesteraz	cGMP↓	Fotonlar (Rodopsin, Renk opsinleri)
G_{olf}	Adenilil siklaz	cAMP↑	Olfaktör sinir epitelinde bulunur
G_o	? (Bilinmiyor)	? (Bilinmiyor)	Santral sinir sisteminde bulunur

DAG: Diaçil gliserol, IP3: İnozitol trifosfat, D: Dopamin, M: Muskarinik, 5-HT: Serotonin, H: Histamin, NK: Nörokinin, CCK: Kolesistokinin, ET. Endotelin, TxA2: Tromboksan A2

   - o **Gi'de efektör enzim:** Adenilil siklaz (= Adenilat siklaz)
     - İnhibe olur: cAMP azalır
   - o **Gs'de efektör enzim:** Adenilil siklaz
     - Uyarılır: cAMP artar
   - o **Gq'da efektör enzim:** Fosfolipaz C
     - Aktive olur: Diaçil gliserol (DAG) & İnozitol trifosfat (IP3) artar
3. Düzeyi değişen ikinci haberci intraselüler etkilere neden olur.
   - o **cAMP azalması:** Protein kinaz A inhibisyonunu sağlar
   - o **cAMP artışı:** Protein kinaz A aktivasyonunu sağlar
   - o **cGMP artışı:** Protein kinaz G aktivasyonunu sağlar
   - o **DAG artışı:** Protein kinaz C aktivasyonunu sağlar
   - o **IP3 artşı:** Hücre içi kalsiyum düzeyini arttırır
4. Protein kinazlar, hücre içindeki proteinlerin serin ve treonin rezidülerinin fosforilasyonunu etkiler.

5. **Aşağıdaki reseptörlerden hangisininin uyarılması adenilat siklaz enziminin aktivasyonuna, cAMP oluşumuna ve renal, mezenterik, koroner vasküler yatakta gevşemeye neden olur?** (Nisan 2003)

   A) Alfa2 adrenerjik **B)** Serotonin 5-HT3
   C) Dopamin D1 **D)** M2 muskarinik
   E) Histamin H1

Doğru cevap: C

Soru dolaylı bir şekilde; metabotropik Gs ile kenetli olan reseptörü soruyor.

Dopamin D1, Gs ile kenetli reseptördür ve uyarılınca adenilat siklaz aktifleşir, cAMP düzeyi artar ve renal arter gevşer.

Alfa2 adrenerjik, Gi ile kenetlidir. cAMP'yi azaltır.

Serotonin 5-HT3, bir iyon kanalıdır.

M2 muskarinik, Gi ile kenetlidir. cAMP'yi azaltır.

Histamin H1, Gq ile kenetilidir. DAG ve IP3'ü artırır.

Ayrıntılı aşıklama için "G proteinleri ile kenetli reseptörler" başlıklı tabloya bakınız.

6. Aşağıdaki reseptörlerden hangisi uyarılınca Gq proteini ile kenetlenerek fosfolipaz C enzimini aktive eder? (Eylül - 2002)

A) Beta1 adrenerjik
B) Alfa1 adrenerjik
C) Serotonin 5-HT3
D) Serotonin 5-HT4
E) Nöronal nikotinik

Doğru cevap: B

Gq proteini, fosfolipaz C aktivasyonu yapar, aktivitesi GTP'ye bağımlıdır. Alfa1 reseptörler; Gq ile kenetlidir ve sorunun cevabıdır.

Detaylı bilgi için; bir önceki sorunun açıklamasını inceleyiniz.

7. Aşağıdaki pürinerjik reseptörlerden hangisi Gi ile kenetlidir? (Eylül-2012)

A) P2Y1 **B)** P2Y2
C) P2Y4 **D)** P2Y6
E) P2Y12

Doğru cevap: E

P2Y12 pürinerjik reseptörünü inhibe eden pekçok önemli antiagregan ilaç (tiklopidin, klopidogrel, prasugrel, tikagrelor, kangrelor) vardır, bu nedenle önemlidir.

P2Y12 pürinerjik reseptörü Gi ile kenetlidir. Şıklardaki diğer reseptörler Gq ile kenetlidir.

PÜRİNERJİK RESEPTÖRLER

- P2X; iyon kanalı ile kenetli reseptör, P2Y1/2/4/6/11 (Gq), P2Y12/13/14 (Gi)
- P2Y12 irreversible inhibisyonu yapan antiagreganlar: Tiklopidin, Klopidogrel, Prasugrel
- P2Y12 reversible inhibisyonu yapan antiagreganlar: Tikagrelor, Kangrelor

8. İntrasellüler reseptörlere bağlanarak etki eden hormon; aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül-91)

A) Vazopressin **B)** ACTH
C) Tiroksin **D)** FSH
E) Anjiyotensin II

Doğru cevap: C

Suda çözünür hormonlar olan peptitlerin ve katekolaminlerin reseptörleri hücre membranında bulunur. Tirok- sin reseptörlerinin ise büyük kısmı hücre içinde nükleusta bulunur. Hücre içi reseptöre sahip olan maddeler genellikle lipofiliktir, aynı zamanda etkileri geç başlar.

HÜCRE İÇİ RESEPTÖRLER

- Sitoplazmadaki ısı-şok proteinlerine (**HSP 70/90**) bağlıdırlar, **çinko-kangal** proteinler içerirler. HSP ile bağlı iken inaktif haldedirler.

Sitoplazmik Yerleşimli Reseptör

- Lipofilik hormonların reseptörleri
  - Glukokortikoidler (Kortizol)
  - Mineralokortikoidler (Aldosteron)

Nükleer Yerleşimli Reseptörler

- Tiroid hormon (T3 & T4) reseptörleri
  - Tiroid hormon reseptörleri, ayrıca hücre membranında ve mitokondride de bulunabilir
- Estrojen, Androjen reseptörleri
- PPAR (Peroksizom proliferatör-aktive reseptör)
  - **PPAR-alfa:** Fibrik asit türevi hipolipidemik ilaçların etkilediği reseptördür.
  - **PPAR-beta:** Bu reseptör ile ilişikili önemli bir ilaç grubu yoktur
  - **PPAR-gama:** Thiazolidinedion türevi oral antidiyabetiklerin (= Glitazonlar) etkilediği reseptördür
- Vitamin A (Retinoik asit) & Vitamin D (Kalsitriol) reseptörleri

9. Glukokortikoidlerin etkilerinin birkaç saatlik gecikmeyle ortaya çıkmasının nedeni aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül 2005)

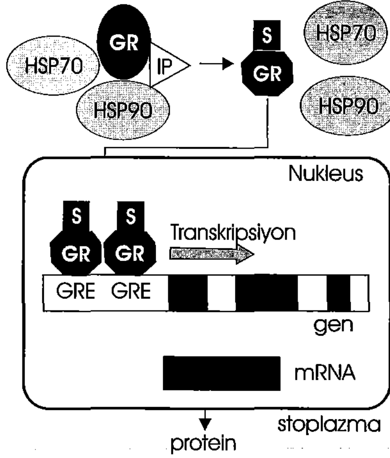
A) Hedef hücrelerde yeni protein sentezine ihtiyaç duymaları
B) Albümin yerine transkortine bağlanmaları
C) Biyoyararlanımlarının az olması
D) Vücutta yaygın etkinlik göstermeleri
E) Yarılanma ömürlerinin uzun olması

Doğru cevap: A

Glukokortikoidler hedef dokularda etkilerini spesifik hücre içi reseptörlerine bağlanarak gösterirler. Glukokortikoidler ilgili reseptörlerine bağlandıktan sonra protein sentezi ve gen ekspresyonunun düzenlenmesi ile net etkilerini ortaya çıkarırlar. Etkilerinin birkaç saat gecikmeyle ortaya çıkmasının sebebi protein sentezi ve gen ekspresyonun zaman almasıdır.

"Glukokortikoidlerin Etki Mekanizması" başlıklı şekile bakınız.

- Steroidlerin %90 plazma proteinlerine bağlı halde bulunur.
- Steroidlerin hücre içinde reseptörü bulunur. Hücre içine giren steroid; reseptörü ile kompleks oluşturarak nukleusa geçer.
- Nukleusta DNA'daki spesifik bölgesine bağlanır. Yeni gen ekspresyonu ve protein sentezi ile etki ortaya çıkar.
- Etkilerinin geç ortaya çıkmasının nedeni; yeni protein sentezi gerçekleşene kadar bir dizi mekanizmanın gerçekleşmesinin gerekmesidir.



GR: Glukokortikoid reseptörü, **CBG:** Kortikosteroid bağlayıcı globulin, **S:** Steroid, **GRE:** Glukokortikoid cevap elementi, **HSP:** Heat shock protein, **IP:** İmmünofilin

Glukokortikoidlerin Etki Mekanizması

10. Aşağıdakilerin hangisinde endojen agonist ve bağlanarak etki gösterdiği reseptör sistemi; doğru bir şekilde verilmemiştir? (Eylül 2009)

A) Serotonin - İyon kanal reseptörü
B) Noradrenalin - G proteini kenetli reseptör
C) T3 tiroid hormonu - G protein kenetli reseptör
D) Vitamin D - Nükleer reseptör
E) İnsülin - Tirozin kinaz aktivitesi olan reseptör

Doğru cevap: C

Tiroid hormon reseptörü G protein ile kenetli değildir; nukleusa yerleşiktir. Nükleusa yerleşik diğer reseptörler 2 soru önce anlatılmıştı.

Serotoninin, 5HT3, reseptörü iyon kanalı ile kenetlidir. Diğer iyon kanalı ile kenetli reseptörler için aşağıdaki aşağıdaki tabloya bakınız.

Noradrenalinin, alfa 1 reseptörü; Gq ile kenetli,alfa2 reseptörü Gi ile kenetlidir.

İnsülin ve büyüme faktörleri (FGF, VEGF,PDGF,NGF) tirozin kinaz aktivitesi olan reseptölerdir. Growth hormone (GH) ise tirozin kinaz aktivitesi olan reseptör **değil, JAK-STAT (sitokin) aktivitesi olan reseptödür.**

"Tirozin kinaz (A) ve sitokin reseptörleri (B)" başlıklı şekile bakınız.

İyon kanalı ile kenetli reseptörler

Reseptör	İyon Kanalı	Etki
Nikotinik	Na^+-K^+	Eksitasyon
GABA-A & GABA-C	Cl^-	İnhibisyon
Glisin-A	Cl^-	İnhibisyon
Glutamat (NMDA)	Na^+- K^+- Ca^{2+}	Eksitasyon
Aspartat	Na^+- K^+- Ca^{2+}	Eksitasyon
Serotonin 5-HT3	Na^+- K^+	Eksitasyon

Na^+: Sodyum, Cl^-: Klor, K^+: Potasyum, Ca^{2+}: Kalsiyum

11. Aşağıdakilerden hangisi cAMP'yi arttırmaz? (Eylül - 98)

A) Beta1 agonist
B) Beta2 agonist
C) Alfa2 agonist
D) Beta3 agonist
E) D1 reseptör agonisti

Doğru cevap: C

Soru dolaylı yoldan Gs ile kenetli olmayan reseptörü sorguluyor...

Alfa$_2$ reseptörler Gi ile kenetlidir. Uyarılınca adenilat siklaz inhibe olur. Adenilat siklaz inhibe olunca hücre içerisindeki cAMP miktarı azalır.

Beta reseptörler ve dopamin D$_1$ reseptörü Gs ile kenetlidir. Uyarılınca adenilat siklaz aktive olur, hücre içi cAMP miktarı artar.

12. Aşağıdaki uyarılan otonomik reseptör – neden olduğu değişiklik eşleştirmelerinden hangisi yanlıştır? (Şubat 2018 Orijinal)

A) Muskarinik M$_1$ reseptörü – Adenilil siklaz stimülasyonu
B) Muskarinik M$_2$ reseptörü – Adenilil siklaz inhibisyonu
C) Nikotinik asetilkolin reseptörü – Sodyum iyon kanallarının açılması
D) Adrenerjik α_2 reseptörü – Adenilil siklaz inhibisyonu
E) Adrenerjik β_2 reseptörü – Adenilil siklaz stimülasyonu

Doğru cevap: A

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

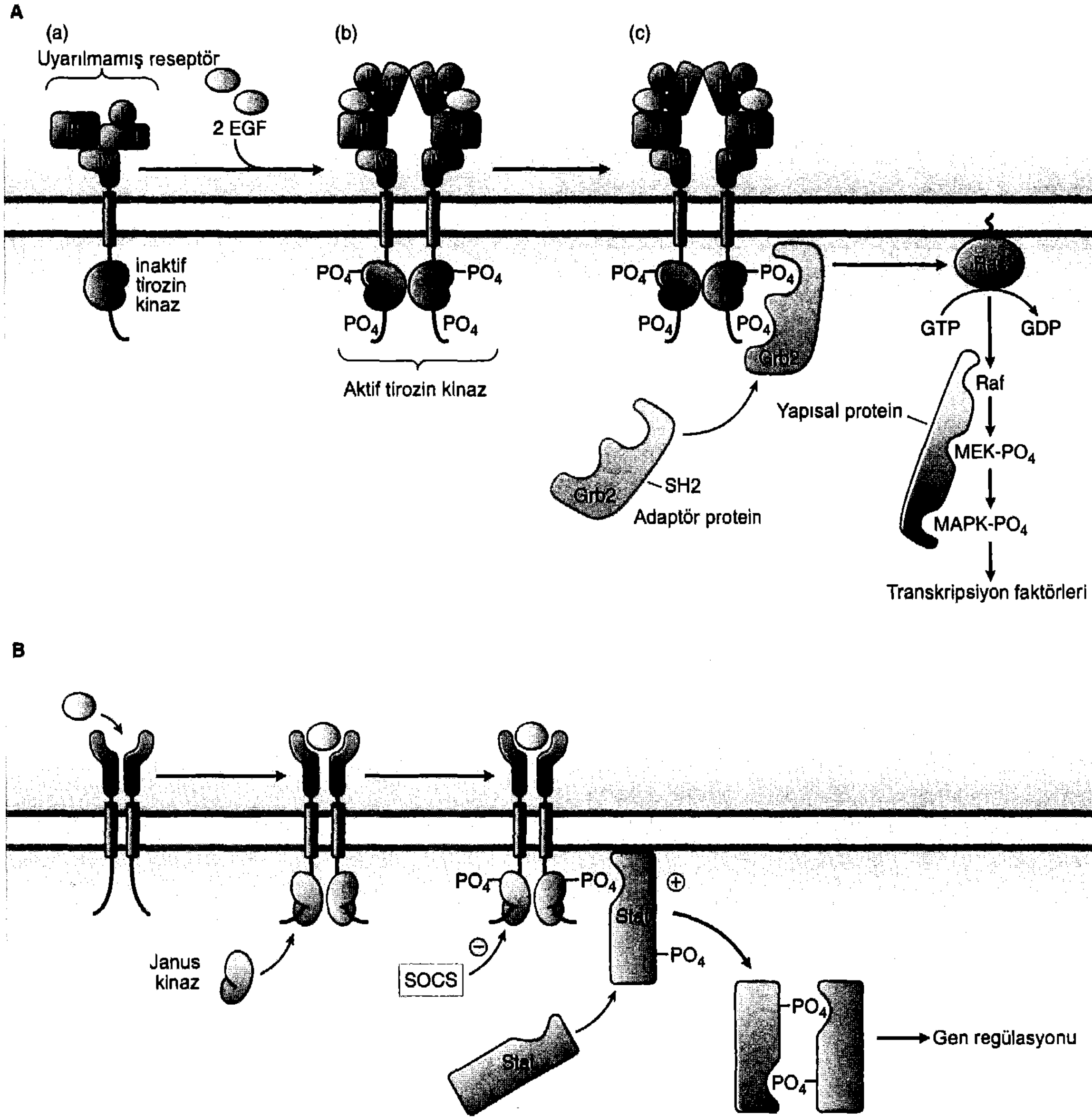
Sjögren hastalığında kullanılan sevimelin isimli ilacın muskarinik M1 ve M3 reseptörler üzerinden gerçekleştirdiği reseptör sonrası uyarılmanın sunucu aşağıdakilerden hangisinde doğru olarak verilmiştir? (Şubat 2018 BENZERİ)

A) Fosfolipaz C aktivasyonu
B) Adenilil siklaz aktivasyonu
C) Adenilil siklaz inhibisyonu
D) Sodyum iyon kanallarının açılması
E) Guanilil siklaz aktivasyonu

Doğru cevap: A

Reseptörler ve kenetli çalıştıkları ikinci haberci sistemlerin bilinmesi fizyolojik etkilerinin bilinmesi açısından önemlidir. Farmakodinami başlığı altında da sık soru gelen yerlerden biridir.

- İnsülin reseptörlerinin (A) intrinsik tirozin kinaz aktivitesi olduğuna, ancak sitokin reseptörlerinin (B) sahip olmadığına dikkat edinz
- İnsülin reseptörlerinde fosforilasyonu tirozin kinaz, sitokin reseptörlerinde ise janus kinaz yapar



SOCS: Supressors of cytokine signaling, STAT: Signal transducers and activators of transcription, EGF: Epitel büyüme faktörü

Tirozin kinaz (A) ve sitokin reseptörleri (B)

Kolinerjik reseptörlerden olan Muskarinik reseptörler G proteini kenetli reseptörlerle birlikte çalışırken, kolinerjik sistemin diğer reseptörü olan nikotinerjik reseptör iyon kanalı (sodyum) kenetli reseptörlerdendir. Muskarinik 2 ve 4 tip reseptörler inhibitör G proteini ile (Gi) kenetli çalışırlar ve uyarılmaları sonucunda adenilil siklaz aktivasyonu baskılanır. **Muskarinik 1-3-5 tip reseptörler ise Gq tip proteini ile kenetli çalışırlar ve uyarılmaları sonucunda hücre içi inositol fosfat seviyesi ve kalsiyum artışı oluşur.**

Sempatik sistem reseptörlerinde ise, α1 adrenerjik reseptör uyarısı sonucu Gq tip G proteini aktive olur ve hücre içi inositol trifosfat ve diaçilgliserol seviyelerinde artış oluşur. Sempatik sistem reseptörlerinde ise, α2 adrenerjik reseptör uyarısı sonucu Gi tip G proteini aktive olur ve adenilil siklaz aktivasyonu baskılanır. Sempatik sistem Beta 1-2-3 reseptör uyarısı ise Gs aracılı adenilil siklaz aktivasyonuna neden olur.

"G protein kenetli reseptörler" başlıklı tabloya bakınız.

G protein kenetli reseptörler

Gs Kenetli reseptörler	Gi Kenetli reseptörler	Gq Kenetli reseptörler
Beta 1-2-3	Alfa 2	Alfa-1 adrenerjik
Dopamin 1-5	Dopamin 2-3-4	Anjiyotensin-AT1
Glukagon	Muskarinik 2-4	Muskarinik 1-3-5
5-HT 4-6-7	5-HT 1	Histamin -1
H_2 (Histamin)	GABA B	5-HT_2
IP (PGI_2)	Nöropeptid 1, 5	Bombesin
$EP_{2\text{-}3\text{-}4}$ (PGE_2)	Somatostatin 1-5	Taşikinin $NK_{1\text{-}2\text{-}3}$
Adenozin (P1) A2A-B	Opioid reseptörleri (mü, delta, kappa)	Nörotensin $NTS_{1\text{-}2}$
	Adenozin→ P1 $A_{1,3}$, $P2Y_{12,13,14}$	P2Y 1,2,4,6,11
	Kanabinoid CB1-2	Kolesisitokinin 1-2
	EP_3 (PGE_2)	Cys LT-1 rsp (Lökotrien D4)
	DP_2 (PGD_2-15dPGJ_2** PPAR J6'yı uyarır)	Cys LT-2 rsp (Lökotrien C4-D4)
	TPα- β (TXA_2)	TPα- β (TXA_2)
	$BLT_{1\text{-}2}$ (Lökotrien B4)	EP_1 (PGE_2)
		EP_3 (PGE_2)
		BLT_2 (Lökotrien B_4)

13. **Aşağıdakilerin hangisinin hücre düzeyindeki primer etkisine bir G-proteini (GTP bağlayan düzenleyici protein) aracılık etmez?** (Eylül 2014 Orijinal)

A) Asetilkolin **B)** Glukagon
C) Serotonin **D)** Histamin
E) İnsülin

Doğru cevap: E

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Aşağıdakilerden hangisi tirozin kinaz reseptör sistemi üzerinden etki oluşturmaktadır? (Eylül 2014 BENZERİ)

A) Adrenalin
B) Dopamin
C) İnsülin
D) Noradrenalin
E) Glukagon

Doğru cevap: C

G proteinleri ile kenetli reseptörler hücre membranını 7 kez kateder. Metabotropik reseptörler olarak da adlandırılırlar. İnsülin'in reseptörünün tirozin kinaz aktivitesi vardır.

Tirozin Kinaz Reseptörünün Ligandları:

- **İnsülin**
- İnsülin benzeri **büyüme faktörleri** (IGF-I, IGF-II)
- Epidermal **büyüme faktörü** (EGF)
- Trombosit kökenli **büyüme faktörü** (PDGF)
- Sinir büyüme faktörü (NGF)
- Fibroblast büyüme faktörü (FGF)
- Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF)
- **Efrinler**
- Makrofaj koloni-stimüle edici faktör

G proteinleri ile kenetli reseptörler

	Efektör Enzim	İkinci Haberci	Reseptör Örneği
G_i	Adenilil siklaz	cAMP↓	$Alfa_2$, D_2, D_3, D_4, M_2, M_4, 5-HT_1, GABA-B, Opioidler
G_s	Adenilil siklaz	cAMP↑	Beta, D_1, D_5, H_2, Glukagon, 5-$HT_{4\text{-}6\text{-}7}$
G_q	Fosfolipaz C	DAG↑ IP_3↑	$Alfa_1$, H_1, M_1, M_3, M_5, 5-HT_2, 5-HT_{1C}, Bombesin
G_t	Fosfodiesteraz	cGMP↓	Fotonlar
G_{olf}	Adenilil siklaz	cAMP↑	Olfaktör sinir epitelinde bulunur
G_o	? (Bilinmiyor)	? (Bilinmiyor)	Santral sinir sisteminde bulunur

DAG: Diaçil gliserol, IP_3: İnozitol trifosfat, D: Dopamin, M: Muskarinik, 5-HT: Serotonin, H: Histamin

"Tirozin kinaz (A) ve sitokin reseptörleri (B)" başlıklı şekile bakınız.

14. **Aşağıdakilerden hangisi heteroreseptör olarak tanımlanabilir?** (Nisan - 2010)

A) Alfa2A adrenerjik reseptörün; sempatik nöronlarda postsinaptik lokalizasyonu.
B) M2 muskarinik reseptörün; parasempatik nöronlarda presinaptik lokalizasyonu.
C) Alfa2B adrenerjik reseptörün; parasempatik nöronlarda presinaptik lokalizasyonu.
D) 5-HT1 reseptörünün; serotonerjik nöronlarda presinaptik lokalizasyonu.
E) M4 muskarinik reseptörün; parasempatik nöronlarda postsinaptik lokalizasyonu.

Doğru cevap: C

Presinaptk reseptörler, (otoreseptör, heteroreseptör, imidazolin reseptörü) genellikle inhibitor etkilidirler ve presinaptik nörondan nörotransmitter çıkışını azaltırlar...

PRESİNAPTİK RESEPTÖRLER

- **Etkileri:** Genellikle inhibisyondur. Ancak stimülan etkili olanları da vardır.

Otoreseptörler: Reseptörün kendi nörotransmitterinin sekresyonunu etkilemesidir.

- **Noradrenalin için:** Alfa2
- **Dopamin için:** D2
- **Asetilkolin için:** Muskarinik M2/4
- **Serotonin için:** 5-HT1A/1B/1D
- **GABA için:** GABA-B
- **Glutamat için:** Presinaptik Mglu
- **Histamin için:** H3
- **Stimülan** etkili otoreseptörler: Beta2, AT1, Nm

Heteroreseptörler: Reseptörün **başka** nörotransmitterin sekresyonunu etkilemesidir.

- **Örnek: Parasempatik kolinerjik nöronda bulunan: Alfa2**
- **Örnek:** Sempatik adrenerjik nöronda bulunan: Muskarinik-2 (M2), Muskarinik-4 (M4)

TOLL-LIKE RESEPTÖRLER (TLR)

Lokalizasyonları: Hematopoetik hücrelerin membranı

- Mikroplardan kaynaklanan molekülleri, yapısal olarak korunmuş moleküller deri veya bağırsak mukozası gibi fiziki bariyerleri aştığında, tanıyan tek membran boyunca uzanmış, katalitik olmayan reseptörlerdir
- Bakteri, fungus, virus, mikoplazma vetoksoplazma gibi patojenlerin bağlanabildiği reseptörlerdir

Fonksiyonları: Doğuştan gelen bağışıklık sisteminde anahtar rol oynarlar. Patojenler ile ilişkili moleküler paternlerin tanınmasında görevleri vardır.

- **TLR2:** Gram (+) bakteriler bağlanır
- **TLR3:** Viruslar bağlanır.
- **TLR4:** Gram (-) bakteriler bağlanır.
- **TLR6:** Mikoplazma bağlanır.
- **TLR7** ligandı olan immünmodilatör ilaç: İmiquimod (Kondiloma aküminata tedavisi)

15. Aşağıdaki reseptörlerden hangisi; iyon kanalı ile kenetli değildir? (Eylül - 2002)

A) Serotonin 5-HT3
B) Asetilkolin nikotinik
C) Glutamat NMDA
D) Muskarinik M2
E) GABA-A

Doğru cevap: D

Muskarinik M2 reseptörler iyon kanalı ile kenetli değil, Gi proteinleriyle kenetli reseptörlerdir.

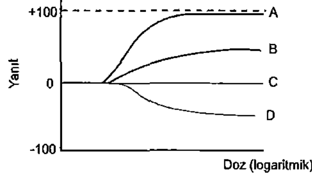
Daha önceki sorularda iyon kanalı ile kenetli reseptörler tablo şeklinde gösterilmişti...

Farmakodinamik Faz İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **G proteineleri ile kenetli reseptörlerin etkisini azaltan madde beta arrestindir.**
2. **Retinada fotoreseptörlerdeki Gt (Gtransducin) ile kenetli reseptörler uyarılınca fosfodiesteraz enzimi aktive olduğu için cGMP düzeyi azalır ve hiperpolarizasyon oluşur. Hiperpolarizasyon, fotoreseptörleri uyarır.**
3. **Serotoninin hangi reseptörü en hızlı etkilidir...** 5HT3 (iyon kanalı)
4. **Serotonin, dopamin, noradrenalin ve histamin'in Gs ile kenetli reseptörü varken asetilkolinin Gs ile kenetli reseptörü yoktur. (Asetilkolin'in reseptörleri: Nikotinik (Na+ kanalı), Muskarinik (M1-3-5; Gq, M2-4; Gi)'dir. Dopamin'in reseptörleri (D_{1-5}; Gs, D_{2-3-4}; Gi); Noradrenalin'in reseptörleri (Alfa$_1$; Gq, Alfa$_2$; Gi, Beta; Gs); Serotonin'in reseptörleri (5-HT$_1$; Gi, 5-HT$_2$; Gq, 5-HT$_3$; iyon kanalı, 5-HT$_4$; Gs); Histaminin reseptörleri (H_1; Gq, H_2; Gs, H_{3-4}; Gi).)**
5. **MAP kinaz protoonkogen aktivitesinde artışa neden olur.**
6. **Membrana bağımlı guanilat siklazı uyaranlar...** ANP,BNP,CNP, Guanilin
7. **Sitoplazmadaki solubl guanilat siklazı uyaran...** NO (nitrik oksit)
8. **Genital siğil tedavisinde kullanılan immünmodülatör bir ilaç olan İmiquimod, TLR 7' yi (toll like reseptör) etkiler.**
9. **Transforming Growth faktör (TGF-beta), serin-treonin kinaz reseptörüdür.**
10. **Tirozin kinaz reseptörlerinin intrensek enzimatik aktivitesi varken, jak-stat reseptörlerinin yoktur.**
11. **Leptin, sitokinler gibi janus kinazı aktive eder. Reseptörünün tirozin kinaz aktivitesi yoktur.**
12. **Otoreseptör ve heteroreseptör presinaptik reseptörlerdir ve Gi ile kenetlidirler. Presinaptik reseptörlerden: Alfa$_2$: Adrenerjik reseptörler üzerinde otoreseptör; kolinerjik reseptörler üzerinde heteroreseptör olarak adlandırılır. M_{2-4}: Kolinerjik reseptörler üzerinde otoreseptör; adrenerjik reseptörler üzerinde heteroreseptör olarak adlandırılır.**
13. **pD2 ve pA2; EC_{50} ve ED_{50}'nin (-) log değeridir. Dolayısıyla; pD_2 artınca potens artacaktır. EC50, ED50 veya MAK arttıkça potens azalır.**
14. **Kademeli doz-cevap ilişkisinden elde edilebilecek olan bilgi...** Maksimum etki (Emax ≈ Efikasite)
15. **Kuvantal doz-cevap ilişkisinden elde edilebilecek olan bilgi...** Bir popülasyonda ilaca olan duyarlılıktaki varyasyon hakkında bilgi, TD50, LD50, terapötik indeks

EFEKTÖR-RESEPTÖR İLİŞKİLERİ (ANTAGONİZMA)

1. A, B, C ve D ilaçlarının doz-yanıt eğrileri aşağıdaki grafikte verilmiştir.



Grafiğe göre, bu ilaçlarla ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi doğrudur? (Nisan-2013)

A) A eğrisi, allosterik inhibitör bir ilaca aittir.
B) B eğrisi, ters agonist bir ilaca aittir.
C) C eğrisi, nötral agonist bir ilaca aittir.
D) D eğrisi, ters agonist bir ilaca aittir.
E) D eğrisi, parsiyel agonist bir ilaca aittir.

Doğru cevap: D

Farmakolojide grafik soruları zaman zaman sorulabiliyor.

Soruda verilen grafiğe göre; A eğrisi; tam agonist, B eğrisi; parsiyel agonist, C eğrisi; aktiviteyi değiştirmediği için nötral (farmakolojik) antagonist, D eğrisi ise (-) etki oluşturduğu için invers (ters) agonist bir ilaca aittir.

İNVERSE (= TERS) AGONİST

Tanım: Reseptörün bazal (konstitütif) aktivitesini azaltarak etkiyi azaltan maddedir

İntrinsik alfa aktivitesi: < 0

- Önceden kompetitif antagonist olduğu düşünülen ilaçların bir kısmının günümüzde ters agonist olduğu anlaşılmıştır

Ters Agonist Örnekleri

- Beta adrenerjik reseptörler için: Betaksolol, Metoprolol
- Histamin H_1 reseptörü için : Antihistaminikler
- Histamin H_3 reseptörü için: Klobenpropit
- GABA-A reseptörü için: Beta-karbolin
- Kannabinoid CB_1 reseptörü için: Rimonabant
- Serotonin 5-HT_{2A} reseptörü için: Atipik antipsikotikler (Klozapin, Olanzapin..)

2. Aşağıdakilerden hangisi, reseptörün yapısal (konstitütif) aktivitesini inhibe eden ligandları tanımlar? (Nisan 2016 Orijinal)

A) Parsiyel agonist
B) Ters agonist
C) Tam agonist
D) Kompetitif antagonist
E) Nötral antagonist

Doğru cevap: B

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Reseptörlerin bazal aktivitesini azaltarak etkiyi azaltan, negatif efikasiteye sahip olan maddelere ne denir? (Nisan 2016 BENZERİ)

A) Parsiyel agonist
B) İnvers agonist
C) Non kompetetif antagonist
D) Kompetitif antagonist
E) Full agonist

Doğru cevap: B

Genel farmakolojinin klasik sayılabilecek tanımsal sorularından biridir.

Ters (İnvers) agonist, agonistin reseptör üzerinde oluşturduğu etkinin tam tersini oluşturan yani negatif efikasiteye sahip maddedir. Birçok G protein kenetli reseptör, agonist yokken de sinyal oluşturabilir ve yapısal (spontan- konstitütif) bir aktiviteye sahip olabilir. İnvers agonistler, bu tip reseptörlerin bazal aktivitesini azaltarak etkiyi azaltan maddelerdir. Bu nedenle agonist (+) efikasiteye sahipken, invers agonistler (-) efikasiteye sahiptirler. İnvers agonistler, reseptöre bağlandıkları zaman, agonistlerin reseptör üzerindeki etkilerini de bloke ederler.

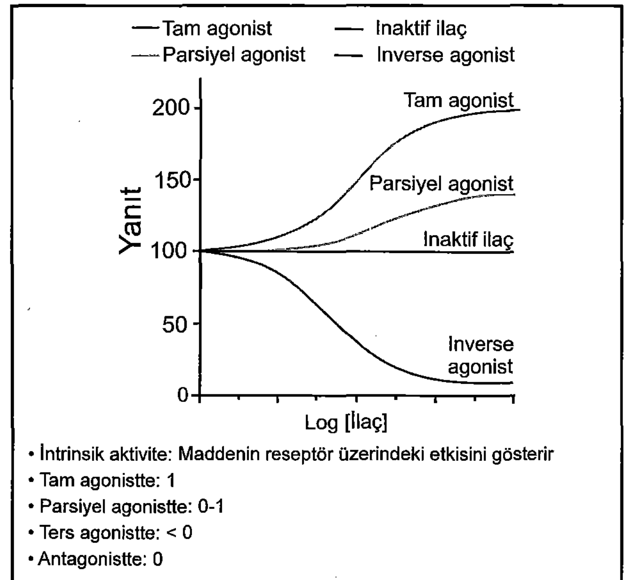
Tam agonist, reseptöre bağlanarak aktive eden maddelerdir.

Parsiyel agonist, agonistlere benzer biçimde tek başlarına yanıt oluşturabilen ve bu yanıtları agonistlere gore daha az olan; agonistle beraber verildiklerinde ise agonistin oluşturduğu yanıtı baskılayan maddelerdir.

Nötral antagonist, reseptöre bağlandıklarında etki oluşturmayan, ancak agonistin bağlanmasını ve yanıt oluşturmasını önleyen maddelerdir.

Kompetitif antagonist, agonist ile aynı reseptör için yarışan ve agonist etkilerini konsantrasyona bağımlı ve reversibl şekilde bloke eden maddedir.

Non - kompetitif antagonist, agonist ile aynı reseptör için yarışan ve agonist etkilerini irreversibl şekilde bloke eden maddedir.



- İntrinsik aktivite: Maddenin reseptör üzerindeki etkisini gösterir
- Tam agonistte: 1
- Parsiyel agonistte: 0-1
- Ters agonistte: < 0
- Antagonistte: 0

Reseptör modülatörlerinin intrinsik alfa aktiviteleri

3. **Aşağıdakilerden hangisi pA2'yi en iyi tanımlar?** (Nisan - 92)

   A) İlaç yayılımı
   B) Yayılım hacmi
   C) İlacın agonistik etki gücü
   D) Etki süresi
   E) İlaç antagonistlerinin reseptöre karşı afinitesi

Doğru cevap: E

Kompetitif antagonizmanın potens (güç) ölçüsü pA2'dir. Potens değeri reseptöre karşı afiniteyi gösterir.

Potens Parametreleri

- **p** harfi: Potensi gösterir. Örneğin;
  - o **pH:** Hidrojen verme potensi
  - o **pKa:** İyonize&Noniyonize olma potensi
  - o **pD2:** Agonist potensi
  - o **pA2:** Antagonist potensi
- Kademeli doz-cevap ilişkisinde potensi göstermede kullanılan: EC50
  - o Agonistin potens parametresi: pD2 (-log EC50 agonist)
  - o Yarışmalı farmakolojik antagonist için potens parametresi: pA2 (-log EC50 antagonist)
  - o Yarışmasız farmakolojik antagonist için potens parametresi: Yoktur
- Kuantal doz-cevap ilişkisinde potensi göstermede kullanılan: ED50
- Genel anestezikler için: MAC (= Minimum alveolar konsantrasyon) kullanılır
- Bu parametreler (EC50, ED50) ne kadar **düşük** ise, ilaç o kadar **güçlüdür**
- Diğerleri (pA_2, pD_2) negatif logaritmik değer olduğu için: ne kadar **yüksek** ise, ilaç o kadar **güçlüdür**.

4. **Kompetitif antagonizma ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi doğru değildir?** (Nisan - 97)

   A) Antagonistten sonra agonistin doz cevap eğrisi sağa kayar.
   B) Antagonistten sonra agonistin doz cevap eğrisi aynı kalır.
   C) Antagonistten sonra agonistin doz cevap eğrisi kontrol eğrisine paralel olur.
   D) Antagonistten sonra agonist ilacın yüksek dozları ile aynı maksimum cevap alınır.
   E) pA2 değeri inhibitör bir maddenin antagonist potensini gösterir.

Doğru cevap: B

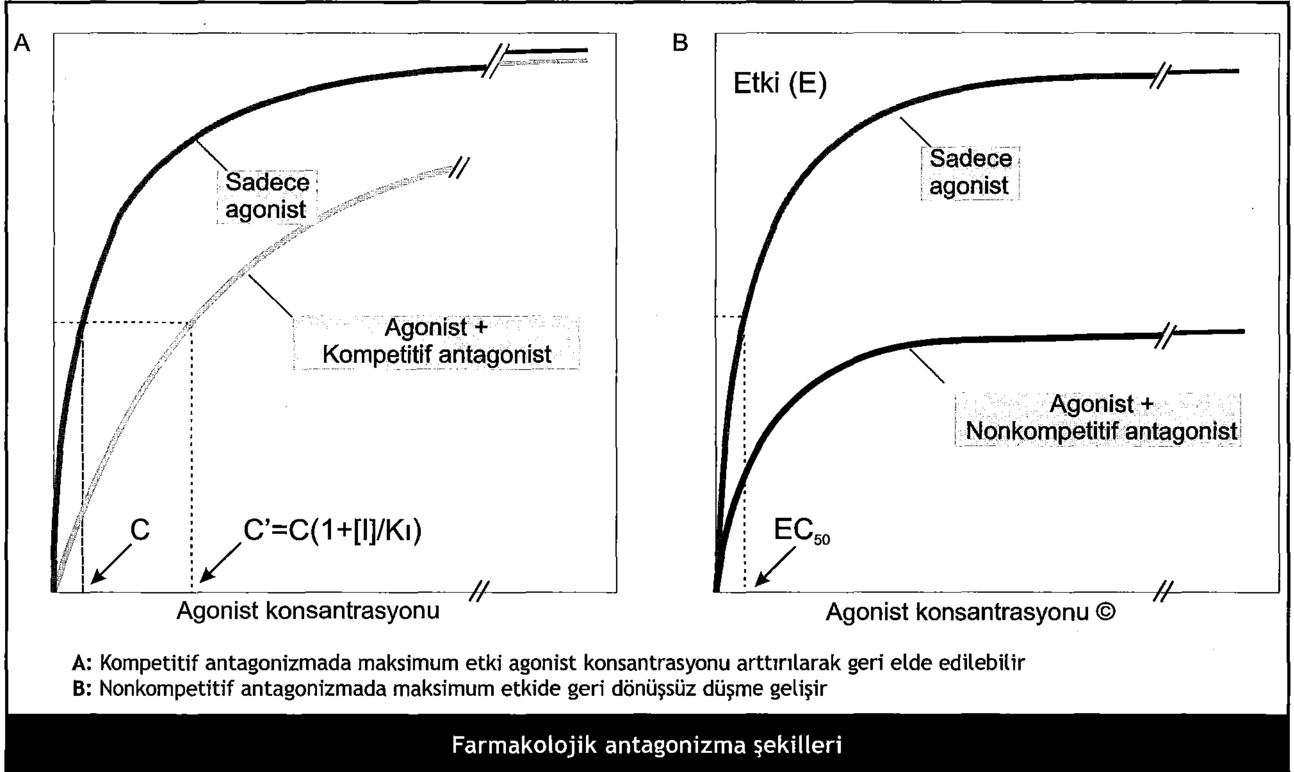
Farmakodinamik etkileşimlerin en önemlilerinden olan antagonizmalar, tanım, grup özellikleri, örnekler ve grafikleri ile her zaman sorulabilir...

İlaçlar arasındaki kompetitif antagonizmada kompetitif antagonistler, aynı reseptöre karşı agonist ile reversibl şekilde yarışırlar. Kompetitif antagonizma sonucunda maksimum etki tekrar elde edilebilir, ancak bunun için agonistin dounu artırmak gerekir. Kompetitif antagonizmada doz cevap eğrisi paralel olarak sağa kayar

FARMAKOLOJİK (NÖTRAL) ANTAGONİZMA ÇEŞİTLERİ

1. **Kompetitif (= Yarışmalı, Reversible) Antagonizma**
   - **Etkiyi geri döndürmek için:** Agonist konsantrasyonu arttırılmalıdır
   - Potens parametresi: pA_2
   - **Etki-konsantrasyon grafiğindeki değişim:** Paralel sağa kayar, EC_{50} artar, Emax (efikasite) değişmez
   - Grafiğin paralel sağa kayması aynı etki için daha fazla agonist gereksiniminin sonucudur. Emax'ta değişimin olmaması ise tüm etkinin geri döndürülebildiğinin göstergesidir.
   - Yanıtın tamamı inhibe olabilir
2. **Nonkompetitif (= Yarışmasız, Irreversible) Antagonizma**
   - **Etkiyi geri döndürmek için:** Yeni reseptör sentezi gerekir. Agonist konsantrasyonunu arttırmak etkiyi geri döndüremez.
   - **Potens parametresi:** Yoktur
   - Yerleştiği reseptöre kimyasal bağla bağlandığı için ayrılma ihtimali yoktur. Yerinden kalkma ihtimali olmayan bir ilacın gücünü ölçmek veya test etmek mümkün değildir. Sonuçta güçlü de olsa güçsüz de olsa, kimyasal bağ nedeniyle reseptörden ayrılmayacaktır.
   - Rezeptör rezervini azaltırlar
   - Etki-konsantrasyon grafiğindeki değişim: Emax'ta düşme gelişir. EC50 değişmez.
     - o Çünkü kullanılabilir, uyarılabilir toplam reseptör sayısı azalmıştır
     - o Yedek reseptör varlığında efikasite azalmayabilir

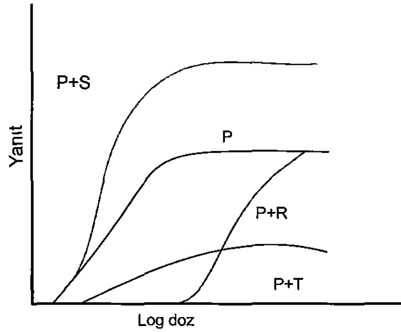
"Farmakolojik antagonizma şekilleri" başlıklı şekile bakınız.



A: Kompetitif antagonizmada maksimum etki agonist konsantrasyonu arttırılarak geri elde edilebilir
B: Nonkompetitif antagonizmada maksimum etkide geri dönüşsüz düşme gelişir

Farmakolojik antagonizma şekilleri

5. Aşağıdaki grafikte P agonistinin tek başına ve R, S veya T maddelerinin varlığında doza bağlı verdiği yanıtlar gösterilmiştir? (Nisan 2017 Orijinal)

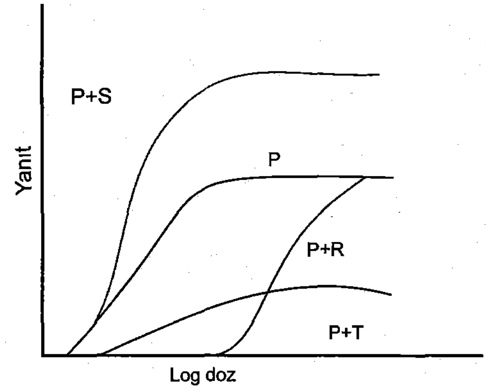


I. R ilacı kompetatif antagonisttir.
II S ilacı allosterik aktivatördür.
III. S ilacı kompetatif antagonisttir.
IV. T ilacı irreversibl antagonisttir.

A) I ve II **B)** II ve III
C) III ve IV **D)** I, II ve IV
E) I, III ve IV

Doğru cevap: D

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:



Yukarıdaki grafikte A tam (full) agonisti tek başına ve C,B, X, D ilaçları ile birlikte verilmiştir. Allosterik yapıda agonist grafikte hangi harfle gösterilmiştir? (Nisan 2017 BENZERİ)

A) A+B B) A+C
C) X D) D
E) A

Doğru cevap: B

Farmakodinamik tanımların, şekil üzerinden yorumlanmasını gerektiren bir soru. Daha önce de çok benzeri sorulmuş olmakla birlikte bu sorunun farkı "allosterik aktivatör" kavramının ilk kez sorulmuş olmasıdır.

R eğrisi kompetitif bir antagonisti tanımlamaktadır. Agonist ve antagonist aynı reseptöre reversibl bağlanmak için yarışırlar. Kompetitif antagonist yeteri kadar büyüklükte bir konsantrasyonda ortamda bulunduğunda agonisti bağlandığı reseptörden belli oranda uzaklaştırarak kendisi bağlanır. Kompetitif antagonist varlığında azalan maksimum yanıt agonist konsantrasyonunun arttırılmasıyla tekrar artarak eski seviyesine ulaşır, yani efikasi değişmez. Bu durumda agonistin oluşturduğu konsantrasyon-cevap eğrisi paralel olarak sağa kayacaktır.

S ilacı allosterik aktivatördür. Allosterik madde, reseptör üzerinde agonist ve antagonist bağlanma bölgesi dışına bağlanan maddelere denir. Allosterik aktivatör madde reseptör aktivitesini arttırırken, inhibitör reseptör aktivitesini baskılar. Allosterik aktivatör madde potansiyalizasyona neden olduğundan **doz/cevap eğrisi bu kez sola doğru kayacaktır.**

T ilacı irreversibl antagonisttir. Bu durumda antagonist reseptöre irreversible (tersinmez) olarak bağlanır ve agonistin reseptöre bağlanmasını engelleyerek maksimum yanıtın (efikasi) azalmasına neden olur.

Buna göre sadece I, II ve IV seçenekleri doğrudur.

C ilacı allosterik aktivatördür.

B eğrisi kompetitif bir antagonisti tanımlamaktadır.

D ilacı allosterik inhibitördür.

X ilacı irreversibl antagonisttir.

6. **Kompetitif antagonisti en iyi tanımlayan ifade; aşağıdakilerden hangisidir?** (Eylül - 2006)

   A) İlacın oluşturduğu etkinin tersini oluşturan maddedir
   B) İlacın atılımını arttıran maddedir
   C) İlaç molekülüne bağlanarak etkisini engelleyen maddedir
   D) İlaç reseptörüne tersinir bağlanarak ilacın bağlanmasını engelleyen maddedir
   E) İlaç reseptörüne ter sinmez bağlanarak ilacın bağlanmasını engelleyen maddedir

Doğru cevap: D

Kendisi reseptör bağlanınca etki oluşturmayan ancak reseptörü işgal ettiği için, agonistin reseptöre bağlanıp etki oluşturmasını engelleyen maddeye antagonist denir. Farmakolojik antagonizmada reseptörde aynı bölgeye bağlanma vardır. Bağlanma reversibl ise; etki kompetitiftir. Bağlanma irreversıbl ise etki non-kompetitifdir.

3. sorunun açıklamasına bakınız...

7. **Kompetitif antagonizma ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır?** (Eylül - 2009)

   A) Agonist ve antagonist aynı reseptöre bağlanmak için yarışır
   B) Agonistin derişim - yanıt eğrisi antagonist derişimine bağımlı olarak sağa kayar
   C) Antagonist derişimi arttıkça, agonist EC50 değeri artar
   D) Antagonist, reseptör üzerindeki allosterik bir bölgeye bağlanır
   E) Antagonist, agonist yanıtının tamamını inhibe edebilir

Doğru cevap: D

Kompetetif antagonist; allosterik değil agonistin bağlanmaya çalıştığı yere bağlanır. Non-kompetitif antagonist allosterik bir bölgeye bağlanabilir.

Bir önceki sorunun açıklamasına bakınız...

8. **Aşağıdakilerden hangisi nonkompetitif antagonistleri en iyi tanımlar?** (Nisan - 2004)

   A) İlacın oluşturduğu etkinin tersini oluşturan maddeleri tanımlar
   B) İlacın atılımını artıran maddelerdir
   C) İlaç molekülüne bağlanarak ilacın etkisini engelleyen maddedir
   D) İlaç reseptörüne reversibl bağlanarak ilacın bağlanmasını engelleyen maddedir
   E) İlaç reseptörüne irreversibl bağlanarak ilacın bağlanmasını engelleyen maddedir

Doğru cevap: E

Farmakolojik antagonizmada reseptörde aynı bölgeye bağlanma vardır. Bağlanma reversibl ise; etki kompetitiftir. Bağlanma irreversıbl ise etki non-kompetitifdir.

Nonkompetitif antagonizmada konsantrasyon yanıt eğrisindeki kayma paralel değildir. Agoniste maksimum yanıt azalır. Nonkompetitif antagonizmanın bir potens ölçüsü yoktur.

9. **İzoproterenolün agonistik etkisini β-adrenerjik reseptörlere bağlanarak ve bu reseptörlerde herhangi bir etki oluşturmadan engelleyen ilaca ne denir?** (Nisan - 2008)

   A) Farmakolojik antagonist
   B) Parsiyel agonist
   C) Fizyolojik antagonist
   D) Kimyasal antagonist
   E) İnvers agonist

Doğru cevap: A

İzoproterenol, beta reseptörleri uyararak etki oluşturur. Beta adrenerjik reseptörlere bağlanacak olan ilaç isoproterenol ile aynı reseptör üzerinden etkisini göstereceğinden, oluşacak antagonizma bir farmakolojik antagonizma örneği olacaktır.

Parsiyel agonist, aynı reseptöre bağlanır. Ancak reseptör üzerinde agonistten daha az olan bir etki meydana geti- rir.

Fizyolojik antagonist, farklı reseptör üzerinden etki oluşturur.

Kimyasal antagonist, agonist ile reseptör öncesi reaksiyona girerek etkisini azaltır.

ANTAGONİZMA ÇEŞİTLERİ

- Reseptörde intrinsik alfa aktivitesini: Etkilemezler (= 0)
- Yeterli miktarda uygulanırlarsa, agonistin oluşturduğu yanıtın tamamını engelleyebilirler

Farmakolojik Antagonizma (= Nötral antagonist)

- **Tanım:** Aynı reseptör üzerinden etkinin engellenmesidir
- **Etkileşim:** Reseptör düzeyindedir

Fizyolojik Antagonizma (= Fonksiyonel antagonist)

- **Tanım:** Farklı reseptör üzerinden etkinin engellenmesidir
- **Etkileşim:** Reseptör sonrasındadır

Kimyasal Antagonizma (=Antidot)

- **Tanım:** Agonist maddeye kimyasal bağ oluşturarak etkinin engellenmesidir. Bir solüsyon içinde etkileşime girerler. Kimyasal geçimsizlik olarak da adlandırılır.
- **Etkileşim:** Reseptör öncesindedir
- **Örnekler:** Çoğu 'antidot' olarak isimlendirilir. Örneğin;
  - o Heparin intoksikasyonunda kullanılan: Protamin sülfat, Toluidin mavisi
  - o Dijital intoksikasyonunda kullanılan: Digibind® (Dioksine özgü monoklonal antikor)
  - o Tendüriyot intoksikasyonunda: Nişasta
  - o Roküronyum ve veküronyum'un etkisini geri çevirmede: Sugammadeks
  - o Monoklonal antikorların büyük bir kısmı
  - o Antiasitler ile şelasyon: Tetrasiklinler, Kinolonlar

10. Aşağıdakilerden hangisi nonkompetitif antagonizma örneğidir? (Nisan - 2001)

A) Morfin - Naltrekson
B) Histamin - Mepiramin
C) Adrenalin - Fenoksibenzamin
D) Testosteron - Siproteron
E) Östrojen - Tamoksifen

Doğru cevap: C

Adrenalin hem alfa hem de beta reseptörleri uyarır, fenoksibenzaminin; alfa reseptörlere irreversibl bağlanarak non kompetitif antagonizma oluşturur.

Tamoksifen, selektif östrojen reseptör modülatörüdür. Östrojen reseptörlerinin parsiyel agonistidir.

Diğer şıklardaki örnekler kompeptitif antagonizma ile ilişkilidir.

11. Vagal sinir uçlarından asetilkolin salınımındaki artış sonucu ortaya çıkan bradikardinin izoproterenol etkisiyle ortadan kalkması aşağıdaki antagonizma türlerinden hangisiyle açıklanır? (Ağustos-2017 Orijinal)

A) Kompetitif **B)** Nonkompetitif
C) Kimyasal **D)** İrreversibl
E) Fizyolojik

Doğru cevap: E

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> I. Asetilkolin - İsoproterenol
> II. Demir – deferroksamin
> III. Noradrenalin - Terazosin
>
> **Yukarıdaki eşleştirmelerden hangisi ya da hangileri fizyolojik antagonizma için yanlış bir örnektir?** (Ağustos 2017 BENZERİ)
>
> A) Yalnız I B) Yalnız II
> C) Yalnız III D) I ve II
> E) II ve III
>
> ***Doğru cevap: E***

Agonist, antagonist, farklı antagonizma tipleri (farmakolojik, fizyolojik, kimyasal), parsiyel agonist veya ters agonist gibi "Farmakodinamik kavramlar"ın TANIMI ve bu soruda olduğu gibi klasik bazı ilaç "ÖRNEKLERİ" her zaman beklenen sorulardandır. Nitekim bu sorunun hemen hemen aynısı daha önce de sorulmuştur. Bu nedenle önceden çıkmış sorulara göz atmamızda büyük fayda vardır.

Farmkodinamik kavramlar içinde antagonizma kavramı sorgulanmıştır.

ANTAGONİZMA ÇEŞİTLERİ

1. Farmakolojik Antagonizmalar

Bu tip antagonizmada agonist ve antagonist tek bir tip reseptör üzerinden etkileşime girerler.

Farmakolojik antagonizmalar 2'ye ayrılır:

- **Kompetetif antagonizma**: Agonist ve antagonist aynı reseptöre reversibl bağlanmak için yarışırlar. Klonidin alfa-2 agonist, yohimbin ise alfa-2 antagonist olduğu için; dobutamin beta-1 agonist, metoprolol ise görece beta-1 antagonist özellikte olduğundan ve **Noradrenalin alfa-1 agonist, terazosin de alfa-1 antagonist** olduğundan antagonizma örnekleridir.
- **Nonkompetetif antagonizma**: Burada antagonist reseptöre **irreversibl** (tersinmez) olarak bağlanır ve agonistin reseptöre bağlanmasını engelleyerek maksimum yanıtın (efikasi) azalmasına neden olur.

Sorunun A ve B ve D seçeneği farmakoloik antagoniz- manın alt tiplerini tanımladığı için doğru değildir.

2. Fizyolojik Antagonizma:

- Bir ilaç ya da maddenin etkisinin tamamen farklı reseptör veya mekanizmalar aracılığı ile tersine çevrilmesine "Fizyolojik antagonizma" denir.

Asetilkolin muskarinik M reseptörleri üzerinden bradikardi ya da bronkokonstriksiyon yaparken, **isoproterenol** ise beta-1 reseptörleri üzerinden taşikardi yada bronkodilatasyon yapacağı için fizyolojik antagonizma örnekleridir.

Fizyolojik antagonizma örnekleri

Etken	Fizyolojik antagonist
Noradrenalin (Hipertansif)	Diüretik (Hipotansif)
İnsülin (Hipoglisemi)	Glukagon (Hiperglisemi)
Striknin (Konvülzan)	Diazepam (Antikonvülzan)
İzoproterenol (Bronkodilatör)	Asetilkolin (Bronkokonstriktör)
İzoproterenol (Bronkodilatör)	Lökotrien (Bronkokonstriktör)
ACE inhibitörleri (Hipotansif)	NSAİ (Hipertansif)
Barbitüratlar (Solunum depresyonu)	Metilksantinler (Solunum stimülasyonu)
İnsülin (Hipoglisemi)	Steroid (Hiperglisemi)

3. Kimyasal Antagonizma:

- Bir ilacın başka bir ilaç ya da madde tarafından **kimyasal olarak bağlanarak etkisiz** hale getirilmesine "Kimyasal Antagonizma" denir. Örnekleri aşağıda verilmiştir.

Kimyasal antagonizma örnekleri ve antidotlar

Zehirlenme: Şelasyon Örneği	Antidot
Heparin zehirlenmesi	Protamin sülfat
Bakır zehirlenmesi	Penisilamin / Trientine
Arsenik zehirlenmesi	Dimerkaprol (BAL)
Demir zehirlenmesi	Deferroksamin
Kurşun zehirlenmesi	Ca^{2+}, Na^{2+}, EDTA / Dimerkaprol (BAL)
Civa zehirlenmesi	Dimerkaprol (BAL)
Organofosfatlı insektisit zehirlenmesi	Pralidoksim / Obidoksim
Tetrasiklin	Magnezyum ve kalsiyum

12. İzoproterenol; aşağıdaki antagonizma mekanizmalarından hangisi ile asetilkolinin oluşturduğu bronkospazmı azaltır? (Eylül - 2005)

A) Farmakolojik
B) Kompetitif
C) Kimyasal
D) Nonkompetitif
E) Fizyolojik

Doğru cevap: E

İzoproterenol; beta2 reseptörleri üzerinden bronkodilatasyon yaparken, asetilkolin M3 (muskarinik M3) reseptörleri üzerinden bronkokonstriksiyona neden olur. Yani farklı reseptörler üzerinden zıt etkiyi (antagonizma) ortaya çıkarır. Bu durum fizyolojik bir antagonizmadır.

13. Parsiyel agonist ile kompetitif nötral antagonist arasındaki benzerlik aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan - 2010)

A) Reseptörlere kovalent bağ ile bağlanmaları
B) Tam agonistin etkilerini azaltmaları
C) Reseptörlerde uyarılmaya bağlı değişiklikler oluşturmaları
D) Etkilerinin doğrudan olması
E) Etkilerinin geç ortaya çıkması

Doğru cevap: B

Antagonistlerin reseptöre bağlandıklarında oluşturduğu etki sıfırdır. Kompetitif antagonist reseptörü belli oranda işgal ederek agonistin tek başına oluşturduğu maksimum yanıtı (E_{max}, efikasi) azaltan maddedir. Sorudan net bir şekilde anlaşılacağı üzere, hem parsiyel agonist hem de kompetitif antagonistin ortak özelliği reseptöre bağlanıp, agonistlerin oluşturduğu yanıtı azaltmalarıdır.

PARSİYEL AGONİST

Etki: Duruma göre değişir

- Full agonist varlığında: Antagonist karakter gösterir
- Antagonist varlığında: Agonist karakter gösterir
- Bu nedenle bazı kaynaklarda kendilerine agonist-antagonist de denir

İntrinsik alfa aktivite değeri: 0-1 arasındadır

14. Bir ilaç, tam agonistin oluşturduğu yanıttan az yanıt oluşturmakta ve tam agonistin yanıtını kompetitif antagonize etmektedir.

Bu ilaç için en uygun tanım aşağıdakilerden hangisidir? (Aralık - 2010)

A) Nonkompetitif antagonist
B) Fizyolojik antagonist
C) İnvers agonist
D) Nötral antagonist
E) Parsiyel agonist

Doğru cevap: E

Parsiyel agonist, reseptörde agonist ile aynı bağlanma bölgesine bağlanan ve full agonistten daha zayıf etkiler oluşturan maddelere denir. Parsiyel agonistin reseptörü etkileme gücü (α değeri); sıfırdan büyük ancak 1'den küçüktür. Parsiyel agonist, full agonist varlığında ise onun etkisini antagonize eder. Bu bilgiler ışığında soru kökündeki ifadeye uyan tanım parsiyel agonisttir.

Parsiyel Agonist Etkili Ilaçlar

- Beta blokörlerden: **Pindolol, Asebutolol**
- Opioidlerden: **Nalorfin, Nalbufin, Buprenorfin, Pentazosin, Butorfanol**
- Alfa reseptörlere karşı: **Ergot alkaloidleri**
- Anjitensin AT1 reseptörleri için: **Saralazin**
- Estrojen reseptör modülatörleri: **Tamoksifen, Raloksifen, Toremifen, Klomifen**
- Serotonin 5-HT1A reseptörlerine etki eden anksiyolitik ilaç: **Buspiron**
- Benzodiazepin reseptörlerine bağlanan atipikler: **Zolpidem, Zaleplon, Eszopiklon**

15. Aşağıdaki ilaç kombinasyonlarından hangisi farmakolojik antagonizma için bir örnek olamaz? (Nisan - 89)

A) Asetilkolin + Atropin
B) Morfin + Naloksan
C) Aspirin + Parasetamol
D) Histamin + Difenhidramin
E) Histamin + Simetidin

Doğru cevap: C

Farmakolojik antagonizmada agonist ve antagonist aynı reseptöre bağlanır. Antagonist ilacın reseptörle rever- sibl veya irreversibl bir şekilde bağlanmasına göre kompetitif veya kompetitif olmayan şekillerde olabilir.

Aspirin + Parasetamol: farmakolojik antagonizma değil, agonistler arası etkileşimin bir tipi olan Additif etkileşmeye örnektir (Analjezik etki açısından)

Asetilkolin + Atropin: Kompetitif antagonizma örneği olabilir (muskarinik reseptörler üzerinden)

Morfin + Naloksan: Kompetitif antagonizma (Mü reseptörleri üzerinden)

Histamin + Difenhidramin: Kompetitif antagonizma (Histaminerjik 1 reseptörler üzerinden)

Histamin + Simetidin: Kompetitif antagonizma (Histaminerjik 2 reseptörler üzerinden) "Antagonizma örnekleri" başlıklı tabloya bakınız.

"Antagonizma örnekleri" başlıklı tabloya bakınız.

16. Bir ilacın başka bir ilaca bağlanarak o ilacın etkinliğini engellemesiyle ortaya çıkan antagonizma aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan - 2002)

A) Geri dönüşebilir kompetitif antagonizma
B) Geri dönüşümsüz non - kompetitif antagonizma
C) Kimyasal antagonizma
D) Fizyolojik antagonizma
E) Negatif antagonizma

Doğru cevap: C

Kimyasal antagonizma reseptör öncesinde meydana gelir. Antagonist, agonist ilaca kimyasal bağ ile bağlanarak etkisini azaltır. Soru kökündeki ifadeye uyan tanım kimyasal antagonizmadır.

ANTAGONİZMA ÇEŞİTLERİ

Farmakolojik Antagonizma (= Nötral antagonist)

- **Tanım:** Aynı reseptör üzerinden etkinin engellenmesidir
- **Etkileşim:** Reseptör düzeyindedir

Fizyolojik Antagonizma (= Fonksiyonel antagonist)

- **Tanım:** Farklı reseptör üzerinden etkinin engellenmesidir
- **Etkileşim:** Reseptör sonrasındadır

Kimyasal Antagonizma

- **Tanım:** Agonist maddeye kimyasal bağ oluşturarak etkinin engellenmesidir
- **Etkileşim:** Reseptör öncesindedir

Antagonzima örnekleri

Birinci İlaç		İkinci İlaç		
İsim	Etki Mekanizması & Etki	İsim	Etki Mekanizması	Antagonzima
Fenilefrin	Alfa agonist Vazokonstriksiyon	Prazosin	Alfa blokör Vazodilatasyon	Farmakolojik
Diazepam	Klor kanalı aktivasyonu SSS depresyonu	Amfetamin	Nörotransmitter salınımı SSS stimülasyonu	Fizyolojik
Glutamat	NMDA agonisti SSS stimülasyonu	Memantin	NMDA blokajı SSS inhibisyonu	Farmakolojik
Pilokarpin	Muskarinik agonist Salya artışı	Atropin	Muskarinik blokör Ağız kuruluğu	Farmakolojik
Verapamil	Kalsiyum kanal blokörü Bradikardi	Atropin	Muskarinik blokör Taşikardi	Fizyolojik

17. Aşağıda verilen ilaç çiftlerinin hangisinde kimyasal antagonizma olur? (Eylül 2016 Orijinal)

A) Eritomisin - Digoksin
B) Tetrasiklin - Magnezyum hidroksit
C) Trazodon - Metoprolol
D) Simetidin - Alprazolam
E) İzoniazid - Karbamazepin

Doğru cevap: B

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Aşağıda verilen ilaç çiftlerinin hangisinde kimyasal antagonizma oluşmaz? (Eylül 2016 BENZERİ)

A) İzoproterenol - Asetilkolin B) Tetrasiklin - Magnezyum
C) Arsenik - Dimerkaprol D) Demir - Deferoksamin
E) Heparin – protamin sülfat

Doğru cevap: A

Genel farmakolojinin "Farmakodinamik Etkileşmeler" başlığı altında yer alan üç tip antagonizmadan (kimyasal, fizyolojik, farmakolojik) biri olan kimyasal antagonizma örneği sorulmuştur.

Antagonizma çeşitleri kısaca hatırlanacak olursa;

1. **Farmakolojik Antagonizmalar** (Kompetetif veya non-kompetetif)

   Bu tip antagonizmada agonist ve antagonist tek bir tip reseptör üzerinden etkileşime girerler. Örneğin; izoproterenol kalpteki β adrenerjik reseptörleri uyararak taşikardi oluşturur, propranolol ise β reseptörleri antagonize ederek bradikardi oluşturur. Proparanolol-izoproterenol ilişkisi farmakolojik antagonizmaya örnektir.

2. **Fizyolojik Antagonizma:**
   Bir ilaç ya da maddenin etkisinin tamamen farklı reseptör veya mekanizmalar aracılığı ile tersine çevrilmesine denir.

3. **Kimyasal Antagonizma:**
   Bir ilacın başka bir ilaç ya da madde tarafından kimyasal olarak bağlanarak etkisiz hale getirilmesine denir. Kimyasal antagonizmada ilaç ve kimyasal antagonistin aynı reseptör üzerinden etkileşimi söz konusu değildir. Tetrasiklin - Magnezyum, Arsenik – Dimerkaprol, Demir – Deferoksamin ve Heparin – protamin sülfat kimyasal antagonizma örneğidir.

Sorudaki seçeneklere göz atarsak;

Eritromisin – Digoksin seçeneğinde, eritromisin protein sentez inhibitörü antibiyotik, digoksin Na-K ATPaz inhibitörü pozitif inotropik ilaçtır.

Tetrasiklin – Magnezyum hidroksit seçeneğinde, tetrasiklin protein sentez inhibitörü antibiyotik, magnezyum ise özellikle preeklampside ve aritmi tedavisinde kullanılan bir bileşiktir. Tetrasiklinlerin absorbsiyonu, yiyecekler, **kalsiyum, magnezyum, alüminyum, çinko ve demir** gibi katyonlar, **süt ürünleri, antiasitler** tarafından azaltılır. Kalsiyum, magnezyum ve demir tetrasiklin grubuyla şelat oluşturduğu için kimyasal antagonizma örneğidir. Bu nedenle doğru seçenektir.

Trazodon – Metoprolol seçeneğinde, trazodon atipik antidepresan (5-HT2 antagonisti), metoprolol selektif beta-1 reseptör blokörüdür.

Simetidin – Alprazolam seçeneğinde, simetidin histamin H2 reseptör blokörü, alprazolam benzodiazepin reseptör agonistidir.

İzoniazid – Karbamazepin seçeneğinde, izoniazid tüberküloz tedavisinde kullanılan bir antimikrobiyal, karbamazepin ise antiepileptik bir ilaçtır.

İzoproterenol – Asetilkolin: İzoprotrenol beta reseptör, asetilkolin ise muskarinik reseptör üzerinden etki gösterir, fizyolojik antagonizma örneğidir.

18. Aşağıdakilerden hangisi kimyasal antagonizmadır? (Eylül - 98)

A) Skopolamin - Asetilkolin
B) Noradrenalin - Prazosin
C) Demir - Desferoksamin
D) Betanekol - Adrenalin
E) Atropin - Fizostigmin

Doğru cevap: C

Bu tip soruları cevaplayabilmek için seçeneklerdeki ilaçların etki mekanizmalarını ve hangi reseptör üzerinden etkilerini oluşturduklarını bilmek gerekir.

Demir – Desferoksamin, kimyasal antagonizma örneğidir. Detaylı bilgi için; bir önceki sorunun açıklamasını inceleyiniz.

Diğer seçeneklere göz atarsak;

Skopolamin – asetilkolin (muskarinik reseptör üzerinden farmakolojik antagonizma)

Noradrenalin – Prazosin (Alfa reseptör üzerinden farmakolojik antagonizma)

Betanekol (Muskarinik reseptör) – Adrenlin (alfa ve beta reseptör); Fizyolojik antagonizma

Atropin – Fizostigmin (Muskarinik reseptör üzerinden farmakolojik antagonizma)

Efektör - Reseptör İlişkileri İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Bir kadın hastaya uterus ve meme dokusunda anti-estrojenik, kemiklede estrojenik etkisi olan bir ilaç veriliyor. Bu ilacın primer mekanizması aşağıdakilerden hangisidir...** Parsiyel agonist
2. **Fenitoin; absorbsiyon düzeyinde aynı taşıyıcı ile yarışarak folik asidin absorbsiyonunu azaltmakta ve megaloblastik anemiye neden olabilmektedir. Bu durum aşağıdakilerden hangisi için bir örnektir...** Farmakokinetik antagonizma
3. **Rifampin mikrozomal enzimleri indükleyerek warfarinin etkisini azaltmaktadır. Bu durum aşağıdakilerden hangisi için bir örnektir...** Farmakokinetik antagonizma
4. **Hangi ilaçlarda, toksisiteden uzak durmak için yakın monitörizasyon gerekir...** Terapötik indeksi düşük olan
5. **Agonistle birlikte aynı reseptöre bağlanan ve agonistin etkisini, reseptöre agonistin bağlanmasını engellemeden etkileyen (arttıran veya azaltan) maddeye ne ad verilir...** Allosterik madde
6. **Reseptör konfigürasyonunda değişim,** allosterik inhibisyonun sonucudur.
7. **Bir ilacın potent olmasına rağmen efikasitesinin düşük olması ne ile açıklanır...** Uyarabildiği toplam reseptör sayısının düşüklüğü ile
8. **Morfin bağımlısı olduğu bilinmeyen bir hasta acil servise başvuruyor. Hastaya analjezi amacıyla nalorfin yapılıyor ve hasta yoksunluğa giriyor. Hastanın yoksunluğa girmesinin sebebi nedir...** Nalorfinin parsiyel agonist olması
9. **Hangi antagonist tek başına kullanıldığında aslında bir agonisttir...** Fizyolojik antagonist
10. **Fenoksibenzamin non kompetetif antagonist olduğu için hedef dokuda adrenerjik yedek reseptör varlığını göstermek için kullanılabilir.** (Nonkompetitif antagonist kullanılınca; normalda agonistin efikasitesi azalır. Azalmıyorsa, bu yedek reseptör varlığını gösterir.)
11. **Nonkompetitif antagonizmada, antagonistin dozunu arttırdıkça agonistin efikasitesindeki azalmanın nedeni özellikle reseptör aktif bölge sayısındaki azalmadır.**
12. **Propranolol kalp hızı üzerinde atropinin fizyolojik, dobutaminin farmakolojik antagonis tidir.** (Fizyolojik antagonizma farklı reseptörler üzerinden, farmakolojik antagonizma ise aynı reseptörler üzerinden gerçekleşir. Atropin muskarinik reseptörü bloke ederek taşikardi yapar. Dobutamin beta reseptör agonistidir ve taşikardi yapar. Propranolol ise beta reseptör blokördür ve bradikardi yapar.)
13. **Edrofonyum kalp hızı üzerinde atropinin farmakolojik, dobutaminin ise fizyolojik antagonistidir.** (Edrofonyum muskarinik etkilidir, kalbi yavaşlatır.)

TERMİNOLOJİ - AGONİSTLER ARASI ETKİLEŞİM - TEST FAZLARI - GEBELİK KATEGORİLERİ

1. **Aşağıdakilerden hangisi farmakolojik anlamıyla tolerans teriminin <u>en doğru</u> tanımıdır?** (Nisan - 2007)

A) İlacın tekrarlanan kullanımlarından sonra ilaca yanıtta görülen azalma
B) İlacın tekrarlanan kullanımlarından sonra absorbsiyonlarının artması
C) İlacın tekrarlanan kullanımlarından sonra metabolizmasının artması
D) İlacın tekrarlanan kullanımlarından sonra plazmada istenen ilaç konsantrasyon düzeyine ulaşılamaması
E) İlacın tekrarlanan kullanımlarından sonra reseptöre bağlanma yeteneğinin artması

Doğru cevap: A

İlaçlar belli bir süre kullanılırsa etkileri azalır ve aynı fizyolojik cevabı elde etmek için dozun arttırılması gerekir, buna tolerans denir. Taşiflaksi, yanıtta hızla azalma gelişmesidir.

Tolerans & Taşiflaksi karşılaştırması

	Tolerans	Taşiflaksi
İlaca yanıt	Azalır	Biter
Gelişim süreci	Yavaştır	Hızlıdır
Doz arttırma ile efikasitede artış	Vardır	Yoktur
İlaç tatili sonrası efikasitede artış	Yoktur	Vardır

2. **Terapötik indeks, aşağıdaki formüllerden hangisi ile hesaplanabilir?** (Eylül - 92, Eylül 2004)

A) LD_{50}/TD_{50}
B) ED_{50}/TD_{50}
C) LD_{50}/TD_{50}
D) TD_{50}/LD_{50}
E) LD_{50}/ED_{50}

Doğru cevap: E

Terapötik indeks; ilacın güvenlik indeksini gösterir.

TERAPÖTİK İNDEKS

- Hesap formülleri: LD_{50}/ED_{50} veya TD_{50}/ED_{50}
- Anlam: Oran ne kadar büyükse ilaç o kadar güvenlidir. Oranın fazla olması toksikasyon/letalite ve tedavi eden dozlar arasındaki farkın yüksek olduğunu gösterir.

Dikkat: Terapötik indeks
- Bir oran hesabıdır. Bu nedenle pay ve payda benzer parametreler olmalıdır.
- LD_{50}/ED_{50} veya TD_{50}/ED_{50} olabilir
- Yani: EC_{50}/ED_{50} olmaz!

ED_{50}: Medyan etkin doz anlamına gelir.
LD_{50}: Medyan letal doz anlamına gelir.
TD_{50}: Medyan toksik doz anlamına gelir.

3. Aynı hasta için; K ilacının ED50'si 10, LD50'si 100; L ilacının ED50'si 2, LD50'si 8; M ilacının ED50'si 5, LD50'si 30'dur.

Bu ilaçların güvenlilik derecesine göre sıralaması aşağıdakilerden hangisidir? (Şubat 2018 Orijinal)

(ED50: Medyan etkin doz, LD50: Medyan letal doz)

A) K > M > L **B)** K > L > M
C) L > K > M **D)** L > M > K
E) M > K > L

Doğru cevap: A

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

I. K ilacı: LD50/ED50: 10
II. L ilacı: LD50/ED50: 4
III. M ilacı LD50/ED50: 6

K, L, ve M ilacının terapötik penceresi yukarıda tanımlanmıştır. Bu sonuçlara göre en güvenli ve en güvensiz ilaç aşağıdaki seçeneklerin hangisinde doğru olarak verilmiştir? (Şubat 2018 BENZERİ)

A) En güvenli ilaç K, en güvensiz ilaç L
B) En güvenli ilaç M, en güvensiz ilaç L
C) En güvenli ilaç L, en güvensiz ilaç K
D) En güvenli ilaç M, en güvensiz ilaç K
E) En güvenli ilaç K, en güvensiz ilaç M

Doğru cevap: A

Terapötik pencerenin formülü daha önce TUS'da sorulmuştur. Bu kez formül üzerinden yapılan bir hesaplamanın sonucunun yorumlanması istenmektedir.

Terapötik pencere iki şekilde ifade edilebilir:

- LD50/ED50 veya TD50/ED50

Bu bölümden elde edilen değer ne kadar büyük ise ilaç o kadar güvenli, ne kadar küçük ise, pencere o derece dar olacağı için ilaç güvensizdir.

Soruya dönecek olursak, bölümün en büyük olduğu K ilacı en güvenli, bölümün en küçük olduğu L ilacı ise en güvensiz ilaçtır.

4. **Reseptör ilaç etkileşimi belirlenirken dikkate alınan KD sabiti ile ilgili olarak; aşağıdaki ifadelerden hangisi doğrudur?** (Nisan - 2004)

A) Reseptöre olan %50 bağlanmanın gözlendiği serbest ilaç konsantrasyonudur.
B) KD düşük ise ilaç afinitesi düşüktür.
C) KD düşük ise EC50 yüksektir.
D) KD ile EC50 arasında doğrusal bir ilişki vardır.
E) Antagonistlerin KD'si düşüktür.

Doğru cevap: A

Kd agonistin afinitesini gösteren bir parametredir. Kd değeri düşükse ilacın reseptöre afinitesi artar.

KD_{50}: Reseptörlerin %50'sinin işgali için gerekli agonist konsantrasyondur.

- **Yedek reseptör yok ise: KD_{50} = EC_{50}'dir. Yedek reseptör varsa KD_{50} daha yüksektir.**

TD_{50}: Kişilerin yarısında toksikasyon oluşturan ilaç **dozudur.**

LD_{50}: Kişilerin yarısında letalite (= ölüm) oluşturan ilaç **dozudur.**

IC_{50}: Maksimum inhibisyonun yarısını oluşturan ilaç konsantrasyonudur.

5. **EC50'nin tanımı aşağıdakilerden hangisidir?** (Eylül - 2002)

A) Maksimal etkinin % 50'sini oluşturan ilaç dozudur.
B) Reseptöre olan maksimum bağlanımın ve maksimum etkinin % 50'sini oluşturan ilaç konsantrasyonudur.
C) Reseptöre olan maksimal bağlamanın % 50'sini oluşturan ilaç dozudur.
D) Reseptöre olan maksimal bağlamanın % 50'sini oluşturan ilaç konsantrasyonudur.
E) Maksimal etkinin % 50'sini oluşturan ilaç konsantrasyonudur.

Doğru cevap: E

Genel farmakolojide, terminoloji çok sık olmasa da belirli aralıklarla sorgulanır. EC50, ED50, TD50, LD50, Kd.... gibi tanımları bilmek gerekir...

EC_{50}: Kişide maksimum etkini yarısını oluşturan ilaç **konsantrasyonudur.**

ED_{50}: Kişilerin yarısında cevap oluşturan ilaç **dozudur.**

6. **Aşağıdakilerden hangileri birbirinin etkisini potansiyalize eder?** (Nisan - 92)

A) Histamin - Difenhidramin
B) Noradrenalin - Asetilkolin
C) Salisilat - Asetaminofen
D) Asetilkolin - Atropin
E) Kokain - Noradrenalin

Doğru cevap: E

Antagonizmalar kadar olmasa da agonistler arası etkileşimler de zaman zaman sorgulanmaktadır...

Kokain, ortamda tek başına katekolaminerjik etki oluşturmaz ancak katekolaminle birlikte verilirse, re-uptake blokajı yaparak etkiyi artırır.

AGONİSTLER ARASI ETKİLEŞİM ÇEŞİTLERİ

Sumasyon (1 + 1 = 2) Örnekleri

- Sedasyonda= Alkol + Hipnosedatifler
- Nefrotoksitede= Furosemid + Aminoglikozidler
- Kas felcinde= Kürar + Aminoglikozidler/Kinidin/Genel anestezikler/Polimiksinler
- Hipoglisemide= İnsülin + Beta blokör
- Analjezik etkide: Aspirin + Parasetamol
- Hiperkalemi gelişiminde: Anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörü + Spironolakton
- Kanama riskinde: Aspirin + Varfarin

Sinerjizma (1 + 1 = 3) Örnekleri

- Hepatotoksitede: Alkol + Karbontetraklorür (CCl_4)
- Antibakteriyal etkide: Trimetoprim + Sulfametoksazol (Bactrim®)

Potansiyalizasyon (0 + 1 = 2) Örnekleri

- Taşikardide= Tiroksin/Kokain + Katekolamin
- Santral sinir sistemi stimülasyonunda= Amfetamin + Noradrenalin
- Santral sinir sistemi inhibisyonunda= Benzodiazepin + GABA

7. **Aşağıdakilerden hangisi additif etkileşmeye örnektir?** (Eylül - 93)

A) Kokain - Noradrenalin **B)** Histamin - Adrenalin
C) Atropin - Metakolin **D)** Heparin - Protamin sülfat
E) Parasetamol - Salisilat

Doğru cevap: E

Aspirin (salisilat) ile parasetamol (asetaminfen) eşit derecede ağrı keser. Birlikte kullanımlarında oluşan etki, ikisinin ayrı ayrı oluşturduğu etkinin toplamına eşittir yani additif etkileşime girerler.

Bir önceki sorunun açıklmasına bakınız.

Kokain – Noradrenalin: Potensiyalizasyona örnekdir.

Histamin – Adrenalin: Fizyolojik antagonizmaya örnekdir.

Atropin – Metakolin; Muskarinik reseptörler üzerinden farmakolojik antagonizma örnekdir.

Heparin - Protamin sülfat; Kimyasal antagonizmaya örnekdir.

8. **Piyasada reçete edilen ruhsatlı bir ilacın, yeni bir endikasyonda kullanılması gündeme geldiğinde, yapılması gereken araştırmalar genellikle aşağıdaki dönemlerin hangisiyle başlar?** (Nisan-2013)

A) Klinik öncesi **B)** Faz I
C) Faz II **D)** Faz III
E) Faz IV

Doğru cevap: D

İlaç geliştirmek, büyük maddi yük gerektiren, önemli bir konudur ve birçok aşamayı içinde barındırır, bu aşamalar sıkça sorgulanır...

Yeni endikasyon ve yeni doz aralığı için; yeni ruhsat gerekir. Ruhsat çalışmaları faz III'de yapılır. Bu nedenle faz3'e tekrar geri dönmek gerekir.

"Yeni İlaç Test Fazları" başlıklı şekile bakınız.

PREKLİNİK FAZ

- **Denek:** Hayvanlar
- **Deney insanlar üzerinde yapılmadığı için:** Bir 'klinik' araştırma fazı değildir
- **Yanıtı aranan soru:** Toksik mi?
- **Yapılan çalışmalar:** Toksisite, Teratojenite, Mutajenite, Karsinojenite

FAZ I KLİNİK ARAŞTIRMA DÖNEMİ

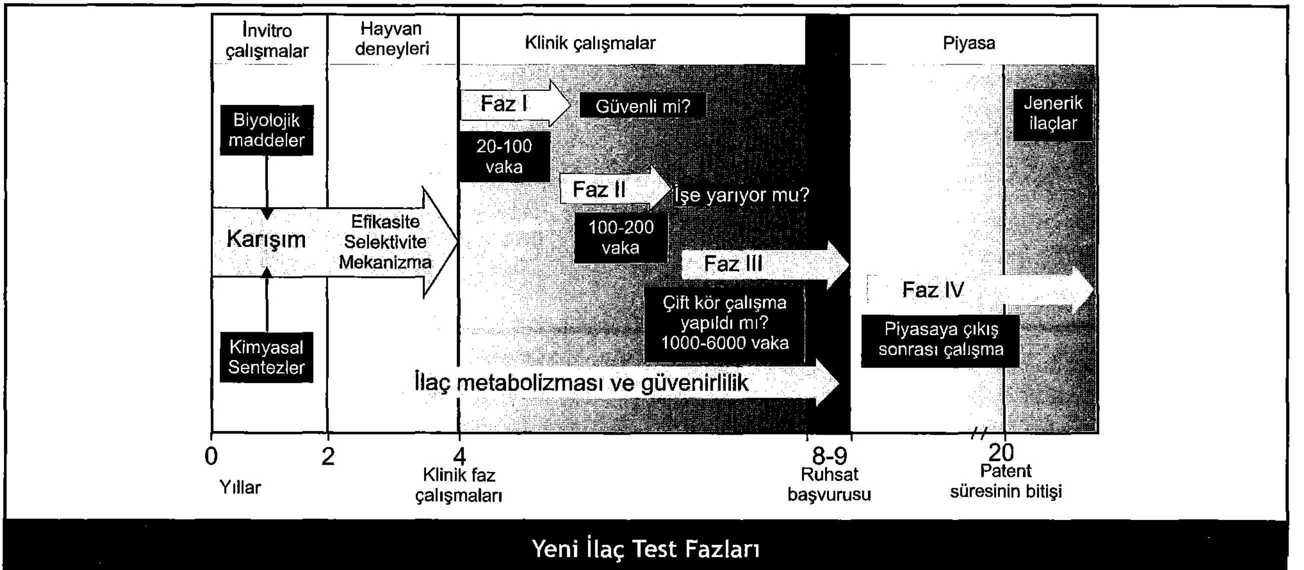
- **Denek:** Kısıtlı sayıda gönüllüdür (= Sağlıklı erkekler!)
- İlacın insanlar üzerinde ilk kez denendiği fazdır
- Yeni ilaç soruşturması için başvurunun yapıldığı dönemdir
- Tehlikeli ilaçların (Kanser ilaçları) araştırıldığı çalışmalarda bu faz atlanabilir. Veya bu çalışamalar için hasta denekler kullanılabilir.
- **Başarı oranı ortalama:** %50'dir
- **Gerekli süre ortalama:** < 1 yıldır
- Yanıtı aranan soru: Güvenli mi? Tolere edilebiliyor mu?

FAZ II KLİNİK ARAŞTIRMA DÖNEMİ

- Denek: Kısıtlı sayıda hastadır (100-200)
- İlacın hastalar üzerinde denendiği ilk fazdır
- Efikasite ve doz aralığı belirlenmeye çalışılır
- Faz IIA: Hasta gönüllülerde doz belirleme çalışmaları yapılır
- Faz IIB: Kontrollü randomize çalışmalar yapılır
- **Başarı oranı ortalama:** %30'dur
- **Gerekli süre ortalama:** 1-2 yıldır
- **Yanıtı aranan soru:** İşe yarıyor mu?

FAZ III KLİNİK ARAŞTIRMA DÖNEMİ

- **Denek:** Geniş hasta gruplarıdır (1000-6000)
- Belirlenen efikasite ve doz aralığı doğrulanmaya çalışılır.
- Ruhsat işlemleri bu dönemde yapılır.
- **Ruhsat;** ilacın dozunu, endikasyonunu ve kullanım yaşını sınırlandırır. Bunlarda bir değişim veya genişleme olcaksa yeni ruhsat gerekir.
- **Faz IIIA:** Ruhsat başvurusu öncesi dönemdir.
- **Faz IIIB:** Ruhsat başvurusu sonrası dönemdir.



Yeni İlaç Test Fazları

- Negatif (plasebo) ve pozitif (mevcut standart tedavi) kontroller ile karşılaştırma yapılır
- **Başarı oranı ortalama:** %25-50'dir
- **Gerekli süre ortalama:** 3-5 yıldır
- **Yanıtı aranan sorular:** Ne kadar işe yarıyor? (Plasebo ile karşılaştırma) Genel yan etkileri neler?

FAZ IV KLİNİK ARAŞTIRMA DÖNEMİ

- **Dönem:** İlaç piyasaya sürüldükten sonraki dönemdir (Post-marketing)
- **Süre:** Sınırsızdır.
- **İlaç:** Reçete edilebilir.
- **Uzun vadede önemli yan etkiler gelişirse:** İlaç piyasadan toplatılır (Withdrawn)
- Uzun dönem yan etkiler, kompliyans, ilaç-ilaç etkileşimleri belirlenmeye çalışılır.

9. Klinik araştırmaların III. fazı; hangi amaç için ve kimler üzerinde yapılır? (Eylül - 2002)

A) İlacın doza bağlı etkilerini incelemek amacıyla sağlıklı gönüllülerden oluşan küçük bir grup üzerinde
B) İlacın teratojenik etkilerini incelemek amacıyla seçilmiş hayvanlar üzerinde
C) İlacın güvenirliğini ve etkililiğini belirlemek amacıyla hastalardan oluşmuş büyük gruplar üzerinde
D) İlacın belirli bir hastalıktaki etkinliğini ilk kez saptamak amacıyla hastalardan oluşmuş küçük bir grup üzerinde
E) İlacı piyasaya sürdükten sonra uzun vadeli yan etkilerini saptamak amacıyla hastalardan oluşmuş büyük bir grup üzerinde

Doğru cevap: C

Bir ilacın resmi olarak reçete edilmeden önce geçmesi gereken klinik araştırma fazları vardır. Bu tip sorularda araştırmanın kimler üzerinde yapıldığını bilmek cevaba gitmede en pratik yoldur.

Faz3 çalışmaları büyük hasta grupları üzerinde yapılır.

Yeni İlaç Test Aşamaları

Prekilinik faz: İlaç **hayvanlar** üzerinde denenir.

Faz 1: İlaç ilk kez insanlar üzerinde uygulanmaya başlar. Kısıtlı sayıda gönüllü sağlıklı kişilerde ilacın güvenli doz aralığı saptanarak farmakokinetik özellikleri ve plazma konsantrasyonu ile etkisi arasındaki ilişki araştırılır.

Faz 2: Kısıtlı sayıda hastada gerçekleştirilir. İlacın uygun dozu, doz aralığı ve yan etki profili tespit edilir. **Faz 3: Çok sayıda hastada** ilacın plasebo ve tedavide kullanılan diğer ilaçlarla karşılaştırılması yapılır. **Faz 4: İlaç ruhsatlandırıldıktan sonra** farklı endikasyon, yaş grubu, veriliş yolu veya dozda ilaç uygulanır.

10. Aşağıdaki ilaç geliştirme evrelerinin hangisinde, ilaç sağlıklı gönüllüler üzerinde denenir? (Nisan 2007)

A) Preklinik çalışmalar **B)** Faz I
C) Faz II **D)** Faz III
E) Faz IV

Doğru cevap: B

Bir önceki sorunun açıklamasına bakınız...

11. Yeni ilaçların geliştirilme sürecinde ilaç adayı insana <u>ilk</u> kez hangi aşamada uygulanır? (Eylül 2015 Orijinal)

A) Tarama testleri **B)** Faz I
C) Faz II **D)** Faz III
E) Faz IV

Doğru cevap: B

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Yeni ilaçların geliştirilme sürecinde ilaç hangi aşamada az sayıda sağlıklı gönüllüde uygulanır?** (Eylül 2015 BENZERİ)
>
> A) Faz I B) Faz II
> C) Faz III D) Faz IV
> E) Toksisite deneyleri
>
> ***Doğru cevap: A***

Yeni ilaç geliştirilmesi basamakları içinde yer alan klinik faz çalışmaları farmakolojinin önemli konularındandır ve önceki sınavlarda da sorulmuştur. Fazlar ile ilgili soru tipi genelde hangi fazın hangi gönüllü tipinde yapıldığı ve fazların amaçlarıdır. Bu soruda da ilacın insana ilk kez uygulandığı faz sorulmuştur.

Aslında soruya basit bir mantıkla yaklaşacak olursak, tarama testlerinin, hücre kültürleri ya da deney hayvanlarında yapıldığını ve faz çalışmalarının da faz 1'den başlayarak insanda yapılacağı ön görülebilir. Bu durumda insandaki ilk faz zaten Faz 1 olacaktır. Soruda hasta ya da sağlıklı gönüllü tanımlaması yapılmadığı ve "insana ilk kez hangi aşamada uygulanır" denildiği için Faz 1 ilk akla gelen olmalıdır.

İlaç araştırma fazları ve kapsamları hatırlanacak olursa:

A. Biosentez: Araştırma ilacının sentez aşamasıdır.

1. **Bileşik-merkezli** (Doğal ya da sentetik analoglar – opium bitkisinde morfin gibi)
2. **Hedef-merkezli** (ACE inh., COX inh.)

B. Preklinik Denemeler (Klinik Öncesi İncelemeler): İnsanda deneme yapılmadan önceki dönemdir.

1. Tarama testleri

İn vitro: Hücre kültürlerinde, hayvanlardan izole edilmiş organlarda yapılan denemelerdir.

İn vivo: İntakt deney hayvanlarında yapılan denemelerdir.

2. Toksisite deneyleri

Deney hayvanlarında:

- LD50, LD0, LD100, terapötik indeks gibi parametrelerin tayini yapılır.
- Teratojenite, genotoksisite, kanserojenite testleri yapılır.

3. İleri farmakolojik deneyler

a. Farmakolojik etki profili
b. Farmakokinetik incelemeler
c. Farmasötik incelemeler

C. Klinik Denemeler (Faz Çalışmaları)

Araştırmanın, gönüllü insanlar üzerinde yapıldığı çalışmalardır.

FAZ 1: Az sayıda (20-80 kadar) sağlıklı gönüllüde yapılır.

FAZ 2: Kısıtlı sayıda hasta üzerinde yapılır (100-200)

FAZ 3: Geniş hasta gruplarında (2000-3000), çok merkezli yapılan, uzun süren çalışmalardır.

FAZ 4: "Pazarlama Sonrası Denemeler" ya da "Genişletilmiş gözlem çalışmaları" da denir. Ruhsat sonrası (İlaç piyasaya sürüldükten sonra) yapılan çalışmalardır (Post-marketing).

12. İlaç geliştirilirken yapılan aşağıdaki güvenirlik çalışmalarından hangisi, faz I çalışmalarına geçilmeden tamamlanmış olmalıdır? (Eylül - 2007)

A) Seçilmiş hastalar üzerindeki toksisite deneyleri
B) Hayvanlarda yapılan kısa dönem toksisite çalışmaları
C) Geniş hasta popülasyonlarında yapılan toksisite çalışmaları
D) Seçilmiş hastalarda doz belirleme çalışmaları
E) Çok merkezli toksisite çalışmaları

Doğru cevap: B

İlaç geliştirirken önce preklinik testler yapılmaktadır. Hayvan çalışmaları da bu çalışmalara örnektir. Faz I klinik çalışmaların ilk basamağı olduğuna göre hayvan çalışmaları bu fazdan önce tamamlanmalıdır.

13. Aşağıdaki ilaç geliştirme evrelerinin hangisinden sonra ilaç ruhsatlandırma işlemi için başvuru yapılır? (Eylül - 2008)

A) Preklinik faz **B)** Faz I
C) Faz II **D)** Faz III
E) Faz IV

Doğru cevap: D

Ruhsat işlemleri faz III'de yapılır.

Bir önceki sorunun açıklmasına bakınız...

14. İlaç pazarlandıktan sonra yan etkilerinin, güvenilirliğinin değerlendirildiği aşama aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül - 2009)

A) Preklinik faz **B)** Faz I
C) Faz II **D)** Faz III
E) Faz IV

Doğru cevap: E

Pazarlama; faz IV'de gerçekleşir.

Bir önceki sorunun açıklmasına bakınız...

15. İlaçların gebe kadınlarda veya gebe kalma olasılığı bulunan kadınlarda kullanılmasının kontrendike olduğunu belirten risk kategorisi aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül 2016 Orjinal)

A) A **B)** B **C)** C **D)** D **E)** X

Doğru cevap: E

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Lipid düşürücü etkinliği olan statin grubu ilaçların gebelik kategorisi aşağıdaki şıklardan hangisinde doğru olarak verilmiştir? (Eylül 2016 BENZERİ)

A) A B) B C) C D) D E) X

Doğru cevap: E

Amerika'da FDA (Food Drug Administration) tarafından yapılmış olan, ilaçların gebelikte taşıdıkları risk kategorisi sorgulanmıştır.

FDA tarafından yapılan bu sınıflama, deney hayvanlarında yapılan teratojenite testlerine ve (varsa) gebe kadınlarda yapılan kontrollü-klinik çalışmalara dayanmaktadır.

Tüm gruplar içerisinde, ilacın taşıdığı risk, potansiyel yararın üzerinde olduğu için kullanımın **kesin kontrendike** olduğu grup X grubudur. Statin grubu hipolipidemikler, OKS, talidomid, lenalidomid, varfarin, isotretinoin X kategorisindedir.

Gebelikte ilaçların teratojenite sınıflaması

	Hayvanda Teratojenite	İnsanda Teratojenite	Kullanım
A grubu	Yok	Yok	Güvenilir
B grubu	Yok	Bilinmiyor*	Kullanılabilir
	Var	Yok	Kullanılabilir
C grubu	Var	Bilinmiyor*	Fayda fazla ise (fetus için)
D grubu	Var	Var	Fayda fazla ise (anne için)
X grubu	Var	Var	Kontrendike

*: İnsanda yeterli sayıda kontrollü çalışma yok.

Terminoloji-Agonistler Arası Etkileşim-Test Fazları-Gebelik Kategorileri ile İlgili Sorulabilecek Önemli Sorular

1. **İlaç piyasaya çıktıktan sonra görülen yan etkilerinin saptanması ve takibi hangi farmakoloji alanı yapar...** Farmakovijilans
2. **Farmakovijilans çalışmaları hangi faz'da yapılır...**Faz4
3. **Teratojenik risk sınıflandırmasına göre, C kategorisinde değerlendirilen bir ilaç ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi doğrudur...** Hayvan çalışmaları ilacın teratojenik etkisinin olduğunu göstermiştir, ancak gebe kadınlar üzerinde yeterince kontrollü çalışma yapılmamıştır.
4. **Aşağıdakilerden hangisi reseptörlerde antagonist etki oluşturan ilaçlara karşı gelişen toleransın nedeni olabilir...** Reseptörlerde up-regülasyon (Tolerans'da etki azalır. Agonistin etkisinin azalması için down regülasyon, antagonistin etkisinin azalması için ise genellikle up-regülasyon gelişir.)
5. **Aşağıdaki ilaç geliştirme aşamalarının hangisinde denek değil kobay kullanılır...** Preklinik faz (İlacın denendiği canlı; insan ise denek, hayvan ise kobay diye isimlendirilir. Hayvanların kullanıldığı tek ilaç geliştirme aşaması Faz0 yani preklinik fazdır).



OTONOM SİNİR SİSTEMİ

OTONOM SİNİR SİSTEMİNE GİRİŞ

1. **Otonomik sinaps ve kavşaklarda gerçekleşen transmisyonla ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi doğrudur?** (Eylül-2014 Orijinal)

   A) Bütün otonom gangliyonlarda transmisyonda asetilkolin aracılık eder
   B) Sempatik uyarıcının kalp üzerindeki tüm etkileri atropinle bloke edilebilir
   C) Parasempatik gangliyonlardaki transmisyon atropinle bloke edilebilir.
   D) Sempatik nöroefektör kavşakların hepsinde transmisyona noradrenalin aracılık eder.
   E) Sempatik uyarıcının ter bezleri üzerindeki etkisi atropinle bloke edilemez.

Doğru cevap: A

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Aşağıdaki sempatik ve parasempatik sistemdeki sinir iletisi ile ilgili verilen ifadelerden hangisi doğrudur? (Eylül 2014 BENZERİ)

A) Bronş düz kas hücrelerinde nikotinik reseptörler bulunur.
B) Sempatik sistem gözde sirküler kaslarda belirgin innervasyon gösterirler
C) Sempatik uyarıcının ekrin ter bezleri üzerindeki etkileri atropinle bloke edilebilir
D) Vas deferensde parasempatik sistem innervasyonu baskındır.
E) Sempatik sistemde gangliyon düzeyinde ileti adrenalin ile gerçekleşir

Doğru cevap: C

Tüm otonomik gangliyonlarda nörotransmisyonda asetilkolin rol alır ve ganglionlarda nöronal tip nikotinik reseptörü bulunur.

Sempatik ve parasempatik sistem, bu ikisi otonom sinir sistemini oluşturur. Bu iki sistem SSS'den çıktıktan sonra gangliyonlarda sinaps yaparak perifere dağılırlar. İster sempatik ister parasempatik sistem olsun, gangliyonlarda nikotinik reseptörler (nöronal tip) bulunur, ve iletiyi sağlayan nörotransmitter asetilkolindir. Bu durumun istisnası yoktur. Dolayısıyla nikotinik reseptör blokörleri, gangliyonik iletiyi inhibe ederler. Buna karşılık; atropin gibi muskarinik reseptör blokörler bu düzeyde etki göstermezler. Genellikle, parasempatik sistemde hedef organda muskarinik, sempatik sistemde ise alfa ve beta reseptörler bulunur.

Ekrin ter bezlerini uyaran lifler sempatikdir ancak salınan nörotransmitter asetilkolin, reseptör muskarinik olduğu için atropin tarafından bloke edilebilir.

"Otonom sinir sistemi anatomisi" başlıklı şekile bakınız.

Bu iki sistem bütün organlarda birlikte bulunur. Fakat bunun istisnası olan lokalizasyonlar bulunmaktadır. Bu tek tip innervasyona sahip lokalizasyonlar aşağıdaki tablodan incelenebilir:

Baskın innervasyon örnekleri
Sempatik
• Gözde radial kaslar • Ter bezleri • Ventrikül kası • His-Punkinje lifleri • Arter ve venler • Vezikula seminalis / Vas deferens • Karaciğer • İskelet kası • Yağ dokusu
Parasempatik
• Gözde sirküler kaslar • Gastrointestinal sistem • Parotis bezi damarları • Dış genital organların erektil yapılarındaki damarlar

2. **Adrenal medulladan hangi uyarıyla; noradrenalin ve adrenalin sekresyonu gerçekleşir?** (Nisan - 99)

   A) Adrenerjik alfa1 **B)** Adrenerjik beta1
   C) Adrenerjik beta2 **D)** Kolinerjik nikotinik (N)
   E) Kolinerjik muskarinik (M)

Doğru cevap: D

Adrenal medullada sempatik sistemin pregangliyonik lifleri medulla ile sinaps yapar. Adrenal medulla; vücudun en büyük sempatik gangliyonudur. Tüm gangliyonlarda olduğu gibi burada da asetilkolin'in nikotinik reseptörü (nöronal tip) bulunur.

3. **Adrenal medulladan katekolamin salıverilmesine yol açan reseptör aşağıdakilerden hangisidir?** (Eylül 2003)

   A) Nöronal nikotinik **B)** Musküler nikotinik
   C) Muskarinik tip 1 (M1) **D)** Alfa1 adrenerjik reseptör
   E) Muskarinik tip 3 (M3)

Doğru cevap: A

Ayrıntılı bilgi için bir önceki sorunun açıklamasını inceleyiniz.

Otonom Sinir Sistemi
3,7,9,10 (kafa çiftleri)
Somatik sinir sistemi
SSS
SSS
SSS
Sempatik
Pregangliyonik
parasempatik
S2-4
Somatik sinir myelinli kalın ve hızlı a tip motor sinirlerdir.
Ach
Ni rsp (N tip)
Ach
Ach
Adrenal medulla
Ni rsp (N tip)
Postgangliyonik
Ni rsp (N tip)
Ach
Ni reseptör (M)
Adrenalin > NA
NA
Ach
KAS
End organ/efektör organ
Alfa-beta Rsp
Muskarinik Rsp

Ni rsp (N tip): Nöronal tip nikotinik reseptör
Ni reseptör (M): Musküler tip nikotinik reseptör

Otonom sinir sistemi anatomisi

4. Asetilkolin aşağıdaki sinaps gruplarının hangisinde genellikle ana nörotransmitter olarak görev yapmaz? (Eylül- 2006)

A) Sempatik postgangliyonik sinir - Effektör organ sinapsı
B) Motor sinir - Çizgili kas sinapsı
C) Parasempatik postgangliyonik sinir - Effektör organ sinapsı
D) Otonom pregangliyonik sinir ucu - Adrenal medulla hücresi
E) Vagus sinir uçları - Kalpteki sinoatriyal düğüm hücresi

Doğru cevap: A

Postgangliyonik sempatik nöronlardan genellikle norepinefrin salgılanır. Ayrıntılı bilgi için bir önceki sorunun açıklamasını inceleyiniz.

Sempatik Sinir Sisteminin Postsinaptik Nöronları

Normalde sempatik sinir sisteminin postsinaptik nöronları genellikle noradrenalin salgılar, yani adrenerjiktir. Ancak bu durumun bazı istisnaları vardır. Yani sempatik uyarıya sahip olmasına rağmen adrenerjik uyarıya sahip olmayan yerler vardır.

Sempatik Sistemin Nonadrenerjik Nöronları

- Ekrin ter bezlerini uyaran postsinaptik nöronların **tamamı kolinerjiktir.**
- Çizgili kas damarlarını uyaran postsinaptik nöronların ise **bir kısmı kolinerjiktir.**
- Koroner ve renal damarlarda **dopaminerjik** reseptörler de bulundurur.

5. Aşağıdaki yapılardan hangisini inerve eden sempatik sistemin postsinaptik nöronlarının bir kısmı kolinerjik diğer kısmı adrenerjiktir? (Eylül - 2011)

A) Ekrin ter bezleri
B) Kalp miyokart hücreleri
C) Kıl folikül hücreleri
D) Adrenal medulla hücreleri
E) İskelet kas damarları

Doğru cevap: E

Ayrıntılı bilgi için bir önceki sorunun açıklamasını inceleyiniz.

6. Aşağıdakilerden hangisi kolinerjik iletiye örnek değildir? (Eylül - 99)

A) Parasempatik postgangliyonik lifler
B) Parasempatik pregangliyonik lifler
C) Sempatik pregangliyonik lifler
D) Kalbe giden sempatik postgangliyonik lifler
E) Ekrin ter bezine giden sempatik lifler

Doğru cevap: D

Kalbe giden postgangliyonik sempatik liflerden; norepinefrin salgılanır ve burası kolinerjik iletiye örnek olamaz.

İster sempatik olsun ister parasempatik tüm preganglionik liflerden asetilkolin salgılanır. Parasempatik sistemde postganglionik liflerden asetilkolin salgılanır. Ekrin ter bezlerine giden sempatik liflerin tamamı kolinerjikdir.

"Otonom sinir sistemi anatomisi" başlıklı şekile bakınız.

7. **Nikotinik tipte kolinerjik reseptörler aşağıdakilerden hangisinde görev almaz?** (Eylül 2014 Orijinal)

A) Çizgili kastaki nöromusküler kavşakta
B) Sempatik gangliyonda
C) Postsinaptik kolinerjik nöroefektif kavşakta
D) Adrenal bezde
E) Parasempatik gangliyonda

Doğru cevap: C

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Aşağıda belirtilen yapılardan hangisinde bulunan reseptörler iyon kanalı tip reseptör değildir?** (Eylül 2014 BENZERİ)
>
> A) Sürrenal bezde
> B) Somatik sinir ucu nöroefektör kavşakta
> C) Parasempatik ganglion
> D) Santral sinir sisteminde
> E) Gözde siliyer kaslarda
>
> ***Doğru cevap: E***

Otonom sinir sisteminde görevli nörotransmitterler, reseptörleri ve bulunduğu lokalizasyonlar önemlidir ve sıkça sorgulanır...

Postsinaptik kolinerjik nöroefektör kavşaklarda parasempatik sistemde nikotinik değil muskarinik reseptörler bulunur. Muskarinik reseptör iyon kanalı tipinde değildir. M1-3-5 Gq, M2-4 Gi protein ile kenetli reseptörlerdir.

ASETİLKOLİN'İN RESEPTÖRLERİ (= KOLİNERJİK RESEPTÖRLER)

- **Nikotinik (N) reseptörler**
  - **İyon kanalı tipindedir.**
  - **Gangliyonlarda ve adrenal medullada bulunan tip:** Nn (Nöronal tip nikotinik reseptör)
  - **Çizgili kas-sinir kavşağında bulunan tip:** Nm (Müsküler tip nikotinik reseptör)
  - **Bulunduğu diğer yerler:** Medulla spinaliste Renshaw hücreleridir
  - **Nikotinik reseptörleri en iyi uyaran madde:** Nikotin'dir (Tütün ve patlıcanda bolca bulunur)
- **Muskarinik (M) reseptörler**
  - **Parasempatik sistemin hedef organdaki (nöroefektör) reseptörleridir**
  - **Vücutta daha yaygın bulunurlar**
  - **Atropin ile bloke olan reseptörlerdir (Atropin bir nonselektif antimuskariniktir)**
  - **Muskarinik reseptörleri en iyi uyaran madde: Muskarin'dir (Mantarda bolca bulunur)**

Nikotinik (N) reseptörler

Hedef	Reseptör	Cevap
Adrenal Medulla	Nn	Kana adrenalin salınımı
Otonomik Ganglion	Nn	Sempatik & Parasempatik stimülasyon
Nöromusküler Bileşke	Nm	Çizgili kaslarda kasılma

8. **Aşağıdakilerin hangisinde nikotinik reseptör bulunmaz?** (Nisan - 2007)

A) Parasempatik gangliyon B) İskelet kası
C) Sempatik gangliyon D) Adrenal medulla
E) Bronş düz kası

Doğru cevap: E

Bronş düz kaslarında muskarinik reseptör bulunur. Ayrıntılı bilgi için bir önceki sorunun açıklamasını inceleyiniz.

Muskarinik (M) reseptörler

Hedef	Reseptör	Cevap
Silier kas	M_3	Akomodasyon (= Yakına odaklanma)
Sirküler kas	M_3	Miyozis
Kalpte SA & AV nodüller	M_2	Bradikardi
Atriyum, Ventrikül	M_2	Negatif inotropi, Negatif dromotropi
Düz kaslar	M_2 / M_3	Kontraksiyon
Periferik sinir sistemi	M_2	Otoreseptör ve heteroreseptörler ile inhibisyon
Mezenterik ve erektil damarlar	M_3	Endotelden NO & EDRF salınımı ile dilatasyon
Tükürük bezi	M_3	Salivasyon
Bronşlar	M_3	Bronkokonstriksiyon
Gastrointestinal sistem motilite	M_3	Kontraksiyon
Gastrointestinal sistem sfinkter	M_3	Gevşeme
Mesane detrüsörü	M_3	Kasılma
Mesane sfinkteri/ trigonu	M_3	Gevşeme

9. **Asetilkolini sinaptik aralıkta parçalayan enzim aşağıdakilerden hangisidir?** (Eylül - 87)

A) Monoamin oksidaz
B) Katekol - O - metil transferaz
C) Asetilkolinesteraz
D) Neostigmin
E) Pseudokolinesteraz

Doğru cevap: C

Kolinerjik sistemde nörotransmitterlerin etkisini sonlandırmak için diğerlerinden farklı olarak re-uptake kullanılmaz. Sinaptik aralıkta enzimatik yıkım ile etki sonlandırılır.

Asetilkolin sinaptik aralıkta asetilkolinesteraz, plazmada ise psödokolinesteraz enzimi tarafından yıkılır.

ASETİLKOLİN'İN (ACh) METABOLİZMASI

- Plazmada yıkan enzim: **Psödokolinesteraz** (= Butirilkolinesteraz = Plazma kolinesteraz)
  - o Plazmanın yanı sıra karaciğer, gastrointestinal sistem, santral sinir sistemi ve ciltte de bulunabilir.
- Postsinaptik membrana tutunuk halde bulunan ve asetilkolini sinaptik aralıkta yıkan enzim: **Kolinesteraz (= Asetikolinesteraz)**
  - o Bir asetilkolinesteraz bir dakikada 600.000 asetilkolin'i (bir saniyede yaklaşık 10.000) asetikolini parçalayabilir.

10. Sinaptik aralıkta asetilkolini metabolize eden enzim; 1 saniyede yaklaşık kaç asetilkolin yıkabilir? (Nisan-2013)

A) 100.000 **B)** 500.000
C) 250.000 **D)** 10.000
E) 1000

Doğru cevap: D

Kolinesteraz; bir dakikada 600 bin, 1 saniyede yaklaşık 10 bin asetilkolini metabolize eder. Ayrıntılı bilgi için bir önceki sorunun açıklamasını inceleyiniz.

11. Postgangliyonik parasempatik sinir ucundan salınan nörotransmitter aşağıdakilerden hangisi tarafından hidrolize edilir? (Eylül - 87)

A) Monoamin oksidaz
B) Kolin asetiltransferaz
C) Asetilkolinesteraz
D) Katekol - O - metil transferaz
E) Fenil etanolamin - N - metil transferaz

Doğru cevap: C

Soruyu yanıtlayabilmek için otonom sinir sistemindeki nörotransmitterlerin lokalizasyonu iyi bilinmelidir. Postgangliyonik parasempatik nöronlardan salgılanan nörotransmitter; asetilkolin'dir ve postsinaptik membrana tutunuk olarak bulunan asetilkolinesteraz enzimi tarafından yıkılır.

12. Presinaptik nöronda kolin pompasını inhibe eden ilaç aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül - 90)

A) Hemikolinyum
B) Fizostigmin
C) Betadon
D) Kokain
E) Süksinil kolin

Doğru cevap: A

Asetilkolin sinaptik aralıkta parçalanınca kolin ve asetat oluşur. Kolin; tekrar asetilkolin sentezinde kullanılmak üzere presinaptik nörona geri alınır. Kolin'in presinaptik nörona geri alınması kolinerjik sistemde hız kısıtlayıcı basamakdır ve hemikolinyum tarafından inhibe edilir.

13. Aşağıdakilerden hangisi asetilkolini sitoplazmadan vezikül içine alan veziküler pompayı inhibe eder? (Eylül- 2009)

A) Hemikolinyum **B)** Tiramin
C) Kokain **D)** Trisiklik antidepressanlar
E) Vezamikol

Doğru cevap: E

Asetilkolini sitoplazmadan vezikül içine alan pompanın inhibitörü vezamikoldür.

"Kolinerjik Sistem" başlıklı şekile bakınız.

Nörotransmitterlerin metabolizmasını etkileyen ilaçlar

	Kolinerjik Sistem	Adrenerjik Sistem
Hız kısıtlayıcı basamak	Kolin reuptake	Tirozin hidroksilaz
Hız kıstlayıcı basamağı inhibe eden	Hemikolinyum	Metirozin
Sitoplazmik membran kapı blokörü	Hemikolinyum (Kolin için)	Trisiklik antidepresanlar Kokain
Veziküler kapı blokörü	Vezamikol (Asetilkolin için)	Rezerpin
Yıkım inhibitörleri	Antikolinesterazlar (Neostigmin, Fizostigmin)	MAO inhibitörleri COMT inhibitörleri
Salınımı arttıran	Latrotoksin	Latrotoksin, Amfetamin, Tiramin, Endotelin, Anjiotensin
Salınım inhibitörü	Mg, Botulinum toksini	Mg, Bretilyum, Guanedrel

14. Aşağıdaki enzimlerden hangisi; noradrenalin sentezinde hız kısıtlayan enzimdir? (Eylül - 87)

A) Dopamin β - hidroksilaz
B) L-DOPA dekarboksilaz
C) Monoamin oksidaz
D) Tirozin hidroksilaz
E) Katekol-O-metil transferaz

Doğru cevap: D

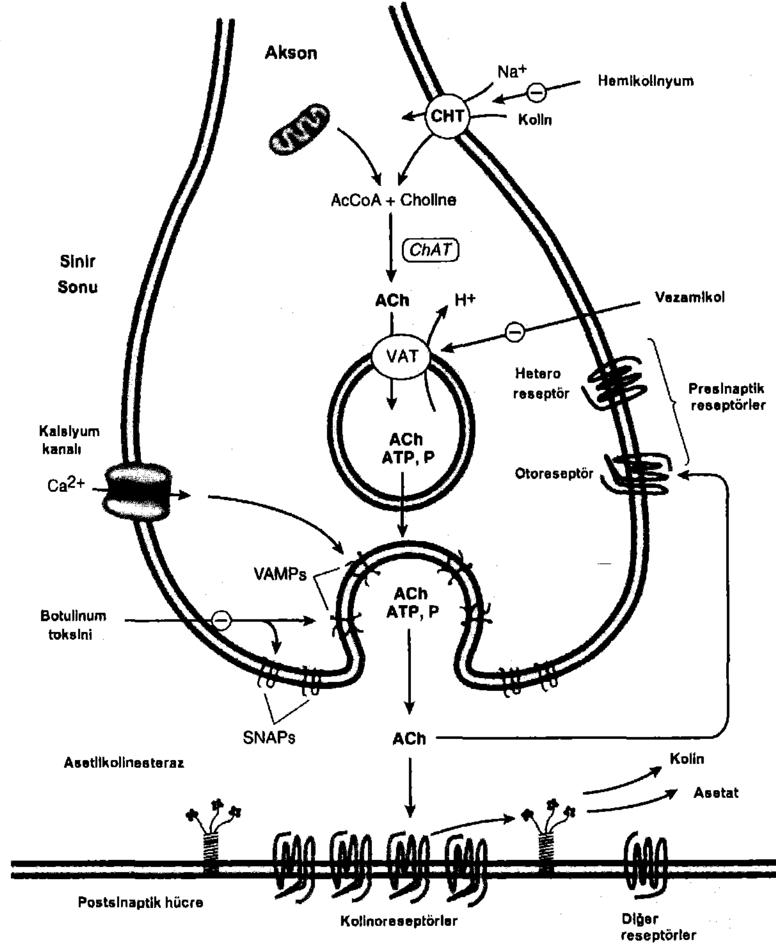
Adrenerjik sistemde hız kısıtlayıcı basamak tirozin *hidroksilazdır.*

KATEKOLAMİNLERİN SENTEZİ

Reaksiyon: Tirozin → DOPA → Dopamin → Noradrenalin → Adrenalin

- Noradrenalin ve Adrenalin'in de-novo sentezlendiği aminoasit: Tirozin'dir o Tirozin; fenilalanin'den sentezlenir.

- **Hemikolinyum:** Kolin uptake'ini engelleyerek asetilkolin sentezini inhibe eder
- **Vezamikol:** Veziküler transporter'ı inhibe ederek asetilkolin'in salınımını engeller
- **Botulinum toksini:** Asetilkolin sekresyonunu inhibe eder
- **Asetilkolinesteraz:** Post-sinaptik membrana tutunuk halde bulunur
- Nörotransmitter sekresyonu için dış ortamdan akson terminaline Ca^{2+} girişi gereklidir. **Lambert-Eaton** sendromu; Ca^{2+} girişinin enellenipACh'in salınamadığı bir hastalıktır. Tedavisinde potasyum effluks inhibitörü, dolaylı bir şekilde kalsiyum kanallarının açılmasını sağlayan **diaminopridin**'dir.

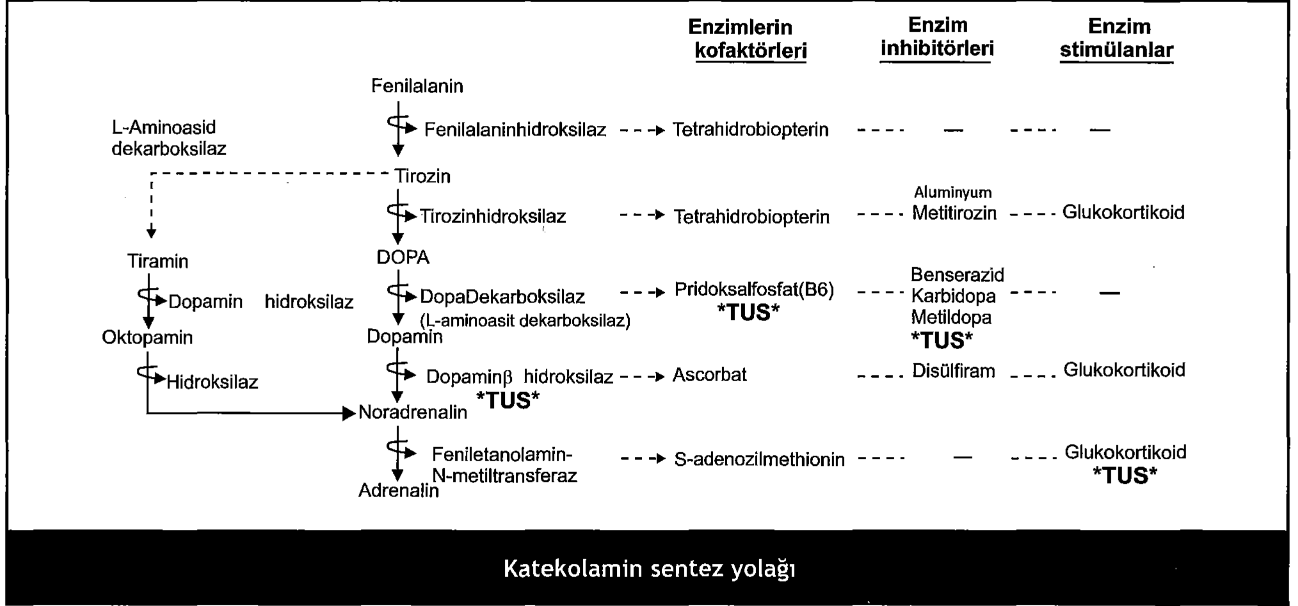


CHT: Kolin transporter, ChAT: Kolinasetil transferaz, VAT: Vezikül ilişkili trasporter,
ACh: Asetilkolin, Na^{+}: Sodyum, Ca^{2+}: Kalsiyum, P: Fosfor, VAMP: Vezikül ilişkili membran proteinleri,
SNAP: Sinaptozomal sinir ilişkili proteinler

Kolinerjik Sistem

- Sentezde **hız kısıtlayıcı** enzim: **Tirozin hidroksilaz**'dır o İnhibitörü: Metirozin (=Alfa-metil tirozin)
- Vezikül içinde bulunan enzim: Dopamin hidroksilaz'dır (Bu enzim vezikül içinde bulunur. Bu nedenle dopaminden norepinefrin oluşumu vezikül içinde gerçekleşir)
- **İnhibisyonunda noradrenalin ve dopamin sentezi azalan enzim:** Dihidroksi fenilalanin (DOPA) dekarboksilaz'dır
- **Adrenal medulla'ya özgü enzim:** Feniletanolamin N-metil transferaz'dır
- **Glukokortikoidler ile aktivitesi artan enzim:** Feniletanolamin N-metil transferaz'dır

"Katekolamin sentez yolağı" başlıklı şekile bakınız.



Katekolamin sentez yolağı

Katekolamin sentezi		
Enzim	**Lokalizasyon**	**Kofaktör**
Tirozin hidroksilaz	Sitoplazma	Tetrahidrobiopterin (THB), Demir, Oksijen
DOPA dekarboksilaz (Aromatik L-amino asit dekarboksilaz)	Sitoplazma	Pridoksin (Vitamin B_6)
Dopamin ß-hidroksilaz	Sinaptik vezikül	Askorbik asit (Vitamin C), Demir, Oksijen
Feniletanolamin N-metil transferaz	Sitoplazma	S-adenozil metionin (SAM)

15. Tirozinden başlayıp adrenalinle sonuçlanan sentez sürecinde, aşağıdaki enzimlerden hangisinin fizyolojik bir rolü yoktur? (Nisan - 2008)

A) Aromatik L-amino asit dekarboksilaz
B) Tirozin hidroksilaz
C) Katekol-O-metiltransferaz
D) Feniletanolamin-N-metiltransferaz
E) Dopamin β-hidroksilaz

Doğru cevap: C

Katekol-O-metiltransfereraz enzimi katekolamin sentezinde değil yıkımında görevlidir. Ayrıntılı bilgi için bir önceki sorunun açıklamasına ve "Katekolamin sentez yolağı" başlıklı şekili inceleyiniz.

16. Adrenerjik nöronda tirozinin dopaya dönüşmeden; L-aromatik aminoasit dekarboksilazla metabolize olması sonucu aşağıdaki metabolitlerden hangisi oluşur? (Eylül - 97)

A) Tiramin
B) Dopamin
C) Metanefrin
D) Epinin
E) Adrenalin

Doğru cevap: A

Dekarboksilasyon, tirozinin minör bir katabolik yoludur. Tirozin, dekarboksilasyonla tiramine dönüşür. Tiraminin kan basıncını arttırıcı etkisi vardır. Tiramin, peynir türü yiyeceklerde yüksek miktarda bulunur. MAO inhibitörü kullanan hastalarda, bu ilaçların hipotansif etkisi ile düşmüş olan kan basıncı, tiramin içeren gıdaların alınmasyla çok yükselebilir. MAO inhibitörleri tiraminin oksidasyonunu önlerler.

Ayrıntılı bilgi için bir önceki sorunun açıklamasını ve *"Katekolamin sentez yolağı"* başlıklı şekili inceleyiniz.

TİROZİN METABOLİZMASI

- Tirozin, tirozin hidroksilazı atlayarak direkt olarak DOPA dekarboksilaz ile metabolize olursa, tiramin oluşur
  - o **Tiramin:** Sistemik tansiyonu yükselten bir maddedir
- Tiramin de daha sonra dopamin hidroksilaz ile metabolize olursa, oktapamin oluşur
  - o **Oktapamin:** Bir yalancı nörotransmitterdir

"Adrenerjik Sistem" başlıklı şekile bakınız.

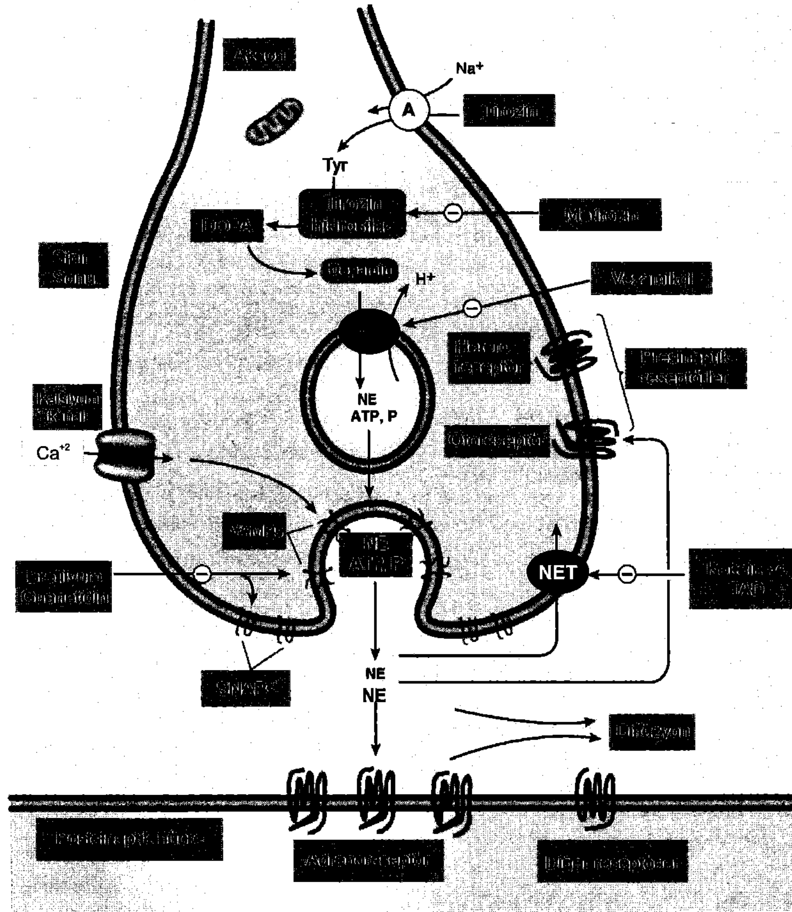
17. Otonom sinir sistemindeki reseptörler ve farmakolojik antagonistleri birlikte verilmiştir. Aşağıdaki eşleştirmelerden hangisi doğru değildir? (Nisan - 91, Eylül - 95)

A) M1 reseptörü - Pirenzepin
B) Beta1 reseptörü - Metoprolol
C) Alfa1 reseptörü - Prazosin
D) Nöronal tip nikotin reseptörü - Heksametonyum
E) Alfa2 reseptörü - Tubokürarin

Doğru cevap: E

Tubokürarin; bir non-depolarizan nöromusküler blokördür. Çizgili kas-sinir kavşağında bulunan müsküler tip nikotinik (Nm) reseptörleri bloke eder.

- **Metirozin:** Tirozin hidroksilazı inhibe eder, noradrenalin ve adrenalin sentezini engelleyerek adrenerjik sistemi inhibe eder. Hipertansiyon tedavisinde kullanılır.
- **Rezerpin:** Veziküler amin transporter'ı inhibe eder, veziküle giremeyen noradrenalinin salınımı azalacağı için adrenerjik sistemi inhibe eder. Hipertansiyon tedavisinde kullanılır.
- **Trisiklik antidepresanlar, Kokain:** Norepinefrin transporter'ı inhibe eder, sinaptik aralıkta noradrenalin birikltereceği için adrenerjik etkiyi arttırır. Psikostimülan etkilidirler.
- **Bretilyum, Guanetidin:** Adrenerjik nöron blokörleridir.
- **Kromogranin A:** Sempatik nöronlarda norepinefrin ile birlikte bulunur. Sempatik aktivitenin spesifik belirtecidir.



Na^+: Sodyum, Ca^{2+}: Kalsiyum, H^+: HidrojenTyr: Tirozin, A: Sodyum bağımlı taşıyıcı, VMAT: Veziküler monoamin transporter, NE: Norepinefrin, P: Fosfor, VAMP: Vezikül ilişkili membran proteinleri, SNAP: Sinaptozomal sinir ilişkili proteinler, TAD: Trisiklik antidepresan, NET: Norepinefrin transporter

Adrenerjik Sistem

M1 reseptörleri nöronlarda ve gastrik parietal hücrelerinde bulunur. Pirenzepin selektif olarak M1 muskarinik hücreleri inhibe eder.

Beta1 reseptör blokörleri; metoprolol, atenolol, asebutolol ve praktololdür. **Alfa1 reseptör blokörleri;** prazosin, terazosin, doksazosin ve trimazosindir. **Nöronal nikotin reseptörleri;** heksametonyum tarafından antagonize edilir.

Alfa2 reseptörleri; yohimbin, rovolsin ve piperoksan tarafından antagonize edilir.

18. Presinaptik nörona reuptake <u>edilmeyen</u> nörotransmitter; aşağıdakilerden hangisidir?
(Eylül - 95)

A) Noradrenalin
B) Asetilkolin
C) Dopamin
D) Serotonin
E) Guanetidin

Doğru cevap: B

Nöronal reuptake sinaps aralığından nöromediyatörlerin presinaptik uca aktif transport suretiyle geri alınmasıdır. Noradrenerjik, dopaminerjik ve serotonerjik sinapslarda mediyatörün reseptör üzerindeki etkisi esas itibarıyla bu mekanizma ile sonlandırılır. Ancak asetilkolin, sinaptik aralıkta yıkılır. Reuptake edilmez.

NÖRONAL UPTAKE

Sinaptik aralıkta yıkılmayan nörotransmitterler tekrar salınabilmek için iki kapıdan geçmelidir

- **Presinaptik nöron membranındaki kapı**
  - o Bloke olması sinapsta etkiyi arttırır, çünkü nörotransmitter uptake edilemeyince sinaptik aralıkta birikir
  - o Bu kural sinaptik aralıkta parçalanmadan bir bütün olarak reuptake edilen nörotransmitterler (asetilkolin ve histamin hariç) için geçerlidir
- **Vezikül kapısı**
  - o Bloke olması sinapsta etkiyi azaltır, çünkü vezikül içine giremeyen nörotransmitterin salınması mümkün değildir

19. Aşağıdaki ajanlardan hangisi epinefrin ve norepinefrin oluşumunu bloke ettiği için; feokromasitoma tedavisinde kullanılır? (Eylül - 96)

A) Metil-tirozin **B)** Fenoksibenzamin
C) Fentolamin **D)** Prazosin
E) Propranolol

Doğru cevap: A

Seçeneklerde feokromasitoma tedavisinde kullanılabilen başka ilaçlar da var. Ancak soru kökünde oluşumu inhibe eden ilacın sorulduğuna dikkat edin. Metirozin (metiltirozin) tirozin hidroksilaz inhibitörüdür. Bu yolla epinefrin ve norepinefrin oluşumunu bloke eder.

FEOKROMASİTOMA

- Adrenal medulla tümörü (%10 malign/bilateral/ ekstraadrenal gözlenir)
- Tanı: Bilgisayarlı tomografi (CT), Magnetik rezonans (MR), MIBG sintigrafi radyomarker
- Adrenal medulladan salınan hormon: Adrenalin'dir
- Adrenalin'in etki kalıbı: Alfa + Beta'dır

Feokromasitoma Tedavisi

- Alfa blokör + Beta blokör kombine bir şekilde kulanılır
- Tedavide alfa blokörler beta blokör ile kombine edilmelidir: Refleks taşikardi gelişmemesi için bu gereklidir
- Nonselektif betablokörler de tek başına kullanılmamamalıdır: Çünkü $Beta_2$ reseptörlerin blokajı sistemik tansiyonu daha da yükselteltip hipertansif krize neden olabilir.
- Hem alfa hem beta blokör, feokromasitomada monoterapide tercih= Labetolol
- Norepinefrin ve epinefrin sentezini inhibe eden tirozin hidroksilaz inhibitörü: Metil-tirozin

20. Adrenerjik sinapsta norepinefrinin etkinliğinin sonlandırılmasındaki <u>en önemli</u> faktör aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül - 2011)

A) Norepinefrin taşıyıcı ile presinaptik nörona geri alımı
B) Sinapsta MAO enzimi tarafından yıkılma
C) Postsinaptik alım
D) Sinapstan difüzyon ile uzaklaştırılma
E) Postsinaptik katekol-O-metiltransferaz enzimi ile yıkılma

Doğru cevap: A

Oldukça kolay bir otonom sinir sistemi ile ilgili fizyoloji sorusudur. Sinaptik aralıkta etkiyi oluşturan NA (Noradrenalin)'in eliminasyonunda en önemli mekanizma; NA'nın salındığı presinaptik nörona geri alınmasıdır.

Noradrenalin'in Reuptake'i

İki yere reuptake edilebilir

- Presinaptik nörona (= Nöronal Uptake= Uptake-1)
  - o **Blokörleri:** Trisiklik antidepresanlar, Kokain, Amfetaminler
- Vasküler endotele (= Ekstranöronal Uptake= Uptake-2)
  - o **Blokörleri:** Estrojen, Glukokortikoidler, Minarelokortikoidler

21. Adrenalinin fentolamin ile bloke edilebilen, ancak propranolol ile bloke <u>edilemeyen</u> etkisi aşağıdakilerden hangisidir? (Aralık - 2010)

A) Bronş düz kasında gevşeme
B) Kalbin kasılma gücünde artış
C) İrisin dilatör kasında kasılma
D) Renin salınımında artış
E) Kalbin atım sayısında artış

Doğru cevap: C

Otonom sinir sistemi reseptörlerinin fonksiyonları, adrenalinin etkilediği reseptörler ve bu reseptörlerin antagonistlerinin harmanlandığı orta düzeyde zorluğa sahip bir sorudur.

Adrenalin hem alfa hem de beta adrenerjik reseptörlerin agonistidir. Beta blokör tarafından antagonize edilmeyen adrenalinin etkisi doğal olarak bir alfa adrenerjik reseptör etkisidir. Seçeneklerde alfa adrenerjik reseptörlere ait etki, irisin dilatör (radyal) kasının oluşturduğu etkidir. İris dilatör kasının reseptörü α1 tip adrenerjik reseptördür ve dolayısıyla da radyal kas sadece sempatik uyarı alır. Bu kasın kasılması sonucunda da gözbebeğinde midriyazis oluşur.

Bronş düz kasında gevşeme Beta2 reseptör uyarısı tarafından oluşturulur.Kalbin kasılma gücünde artış, kalbin atım sayısında artış ve renin salınımında artış, Beta1 reseptör uyarısı tarafından oluşturulur.

Otonom Sinir Sistemine Giriş ile İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Adrenal medulla'dan epinefrin sekresyonunun artması; asetilkolin'in hangi reseptörünü uyarmasına bağlı gelişir...** Nikotinik reseptör
2. **Gastrointestinal sistem, parotis bezi damarları, dış genital organların erektil yapılarındaki damarlarda, iris silier kas ve sirküler kas innervasyonunda parasempatik baskınlık vardır.**
3. **Parasempatik sistem uyardığı organın yakınında terminal ganglionlara sahiptir. Bu sebeple 1.nöronu uzun, 2.nöronu kısadır. Sempatik sistemin ise 1.nöronu kısa, 2.nöronu uzundur.**
4. **İskelet kaslarını uyaran somatik sinirlerin periferik ganglionları bulunmaz, sinapslarını intrakranial yaparlar.**
5. **Her iki ter bezini de (ekrin,apokrin) uyaran lifler sempatikdir. Ekrin ter bezlerini uyaran liflerden asetilkolin salgınır ve muskarinik reseptörü uyararak etkiyi oluşturur. Apokrin ter bezlerini uyaran liflerden ise noradrenalin salgılanırve alfa reseptörü uyararak etkiyi oluşturur.**
6. **Presinaptik sempatik nöron- renal damar arasında kolinerjik ileti yoktur, dopamin ile ileti sağlanır.**
7. **Hangisi indirekt sempatik etkisi olan hormonlardan biridir...** Östrojen
8. **Östrojen uptake-2 (extranöronal uptake) inhibitörüdür.**
9. **Nöronal uptake (uptake-1)'in inhibitörleri;** trisiklik antidepresanlar (amitriptilin, klomipramin...), kokain, amfetamin (metilfenidat...)'dir.
10. **Adrenal medulla da katekolaminerjik aktivitenin en iyi göstergesi...** Glukokortikoidler (PNMT (feniletanolamin N-metil ransferaz) stimülanıdır
11. **Presinaptik kolinerjik nöronlar üzerinde aşağıdaki reseptörlerden hangisinin bulunması inhibitör heteroreseptör örneğidir...** Alfa2
12. **Asetilkolinin aşağıdaki etkilerinden hangisi indirekt gelişir...** Vazodilatasyon (kalsiyum, endotelden nitrik oksit salar)
13. **Hangi yapıyı, innerve eden sempatik sistemin postsinaptik nöronlarının bir kısmı kolinerjik diğer kısmı adrenerjiktir...** İskelet kas damarları
14. **Hangi yapıyı, innerve eden sempatik sistemin postsinaptik nöronlarının tamamı kolinerjikdir...** Ekrin ter bezleri
15. **Botulinum toksini, asetilkolin salınımını baskılayan toksindir. Botulinum toksini, füzyon proteinlerini inhibie ederek asetilkolinin veziküllerden sinaptik aralığa salınımını engeller.**
16. **Adrenerjik nöronda vezikül içine giren...** Dopamin
17. **Vezikül içindeki enzim...** Dopamin beta hidroksilaz
18. **Tirozinden adrenalin sentezi sürecinde aşağıdakilerden hangisi özellikle vezikül içinde gerçekleşen reaksiyon için gereklidir...** Askorbik asit (Vezikül içindeki enzim olan dopamin beta hidroksilazın kofaktörü C vitamini (askorbik asit)' dir.)
19. **Kolinerjik ve adrenerjik veziküllerden nörotransmitter salınımını artıran...** Alfa latrotoksin
20. **Tetradotoksin, saksitoksin ve lokal anestezikler (lidokain, artikain...) sodyum kanal blokajı yaparak, sinir aksonlarında iletiyi ve aksiyon potansiyelinin yayılmasını engellerler.**
21. **Omega konotoksin, sodyum değil kalsiyum kanal blokajı yaparak etki gösterir.**

PARASEMPATOMİMETİKLER

1.

I. Bronşiyal salgı artışı
II. Pulmoner vazokonstriksiyon
III. Bronşiyal düz kasta dilatasyon

Yukarıdaki etkilerden hangisi ya da hangilerinin parasempatik sinir uyarısı neden olur? (Eylül 2016 Orijinal)

A) Yalnız I
B) Yalnız II
C) Yalnız III
D) I ve II
E) II ve III

Doğru cevap: A

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

I. Mide asid sekresyonunda azalma
II. Penisde erektil doku damarlarında gevşeme
III. Mesane detrusor düz kasında gevşeme
IV. Ejekulasyon

Yukarıdaki etkilerden hangisi ya da hangilerine kolinerjik sinir uyarısı neden olur? (Eylül 2016 BENZERİ)

A) Yalnız II
B) Yalnız I ve IV
C) Yalnız III
D) III ve IV
E) I ve III

Doğru cevap: A

Otonom sinir sisteminin iki alt grubundan biri olan parasempatik sistemin etkilerini sorgulayan ve TUS için kolay sayılabilecek klasik sorularından bir tanesi.

Asetilkolinin tüm sistemler üzerindeki genel etkileri bir kural olarak şu şekilde özetlenebilir:

- Damar düz kaslarını ve sfinkter kaslarını GEVŞETİR.
- Diğer tüm yapıların düz kaslarını KASAR.
- Tüm dış salgıları ARTTIRIR.

Tüm salgılar arttığı için I doğrudur.

Damar düz kaslarını gevşettiği için II yanlıştır.

Damar düz kası dışındaki düz kasları kastığı için III yanlıştır.

Aşağıdaki tabloda parasempatik sistem aracılı etkiler görülmektedir.

Doku	Etki	Not
Damar	Vazodilatör (M3)	Ca^{2+} bağımlı olarak endotelden **NO salınımı** * Damarlarda endotel hasarı varsa (ateroskleroz gibi); NO salınamayacağı için, asetilkolin damarlarda tam tersine konstriksiyon oluşturur.
KVS	(-) kronotropi	
	(-) inotropi	**Ventrikülde negatif inotrop etkileri belirgin değildir.**
	(-) dromotropi	
Solunum sistemi	Bronkokonstriksiyon	
GİS	Tonüs ve peristaltizmi ↑	
Dış Salgı Bezleri	Asit, pepsin, mukus, tükürük, pankreas, solunum yolu mukoza salgısı, terleme, lakrimasyon, insülin ↑	
Göz	Miyozis	İrisin sirküler kasında kasılma; **miyozis** Aköz hümör drenajı artar ve **göz içi basınç azalır.** * Miyozis nedeniyle karanlıkta görme bozulur ve geçici **gece körlüğü** oluşabilirler. Retina dekolmanı ve katarakt yapabilirler.
	Akomodasyon	Siliyer kasta kasılma. Uzak görme bozulur (geçici miyopi).
Mesane	Miksiyon	Detrüsörü kasıp, sfinkteri gevşettikleri için, **nörojenik mesanede (flask tip) kullanılır.**

2. Aşağıdakilerden hangisi muskarinik reseptör agonistlerinin sistemik yolla kullanımı için kontrendike <u>değildir</u>? (Eylül 2015 Orijinal)

A) Peptik ülser
B) Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
C) Nörojenik mesane
D) Astım
E) Üriner obstrüksiyon

Doğru cevap: C

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Aşağıdakilerden hangisi parasempatomimetik ilaçların endikasyonlarından biri <u>değildir</u>? (Eylül 2015 BENZERİ)

A) Glokom
B) Paralitik ileus
C) Sjögren sendromu
D) Supraventriküler taşikardi
E) Enürezis nokturna

Doğru cevap: E

Daha önce TUS' da sorulmuş bir otonom sinir sistemi sorusudur. Parasempatomimetiklerin ve bunların prototipi olan asetilkolinin etkileri mutlaka bilinmesi gereken konulardandır. Muskarinik agonistlerin etkilerini bilmek, kontrendike oldukları durumları da bilmek anlamına gelir.

Asetilkolinin muskarinik reseptör üzerinden oluşturduğu etkileri:

- Damar düz kaslarını gevşetir (vazodilatasyon), sfinkter düz kaslarını gevşetir. Diğer düz kasları kasar (Bronş, mesane, uterus, barsak). Barsak düz kaslarını kastıkları için paralitik ileus da kullanılırlar. Bronkokonstriksiyon oluşturduğundan dolayı **astım ve kronik ostrüktif akciğer hastalığında** kontrendikedir. Bu nedenle "B" ve "D" seçeneği doğru değildir.
- Tüm dış salgıları artırır. Sjögren sendromunda ve kserostomi tedavisinde kullanılır
- Kalpte negatif kronotropi ve dromotropi oluşturur. Bu nedenle supraventriküler taşikardi, taşiartimi tedavisinde kullanılır.
- Gözde miyozis ve akomodasyon spazmı oluşturur. Myozis oluşturduğu için iridokorneal açıyı genişletip aköz hümörün dışa akımını artırıp glokom tedavisinde kullanılırlar.
- Midede asit ve pepsin salgisini artırdığından dolayı **peptik ülserde** kontrendikedir. Bu nedenle "A" seçeneği doğru değildir.
- **Üriner obstriksiyonda** meydana gelen spazm, antikolinerjik ilaç kullanımı ile giderilir.
- Mesane düz kasını kasıp, sfinkteri gevşettiği için miksiyon oluşturur. Flask tip **nörojenik mesanede** kullanılabilir. Ancak spastik tip mesanede kontrendikedir. Bu nedenle doğru seçenek "C"dir.
- Miksiyonu artırırdıkları için enürezis nokturna tedavisinde kontrendikedirler.

Parasemptatomimetik ilaçların endikasyonları ve kontrendikasyonları	
Endikasyonları	Kontrendikasyonları
• Glokom • Paralitik ileus, Bağırsak atonisi • Mesane atonisi, Flask tip nörojenik mesane • Kserostomi, Sjögren sendromu • Supraventriküler taşikardi, Taşiaritmi • Miyastenia gravis • Nondepolarizan nöromusküler blokörlerin etkisini geri döndürme • Alzheimer hastalığı • Antikolinerjik etkili ilaç intoksikasyonları	• **Gastrointestinal sistemde veya üretrada mekanik tıkanıklık** • **Astım** • **Kronik obstriktif akciğer hastalığı** • İnkontinans, Enürezis noktürna • **Peptik ülser** • Parkinson hastalığı • Hipertiroidi (Atrial fibrilasyonu arttırabilir) • **Bradikardi** • **Hipotansiyon**

3. Aşağıdaki ilaçlardan hangisi Sjögren sendromunda görülen ağız kuruluğunun tedavisinde kullanılan bir muskarinik reseptör agonistidir? (Eylül 2016 Orijinal)

A) Sevimelin **B)** Vareniklin
C) Rivastigmin **D)** Donepezil
E) Lorkaserin

Doğru cevap: A

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Aşağıdaki hangisi radyoterapi sonrası oluşabilen ağız kuruluğunun tedavisinde kullanılan bir kolinerjik ilaçtır? (Eylül 2016 BENZERİ)

A) Sitisin B) Pilokarpin
C) Eptastigmin D) Takrin
E) Glikopirolat

Doğru cevap: B

Otonom sinir sistemi farmakolojisi başlığı altında en sık çıkan soru tiplerinden birisi olan, reseptör bazlı endikasyon sorusudur.

Böyle bir soruyu cevaplarken seçeneklerde (eğer varsa) muskarinik reseptör agonistlerini gözden geçirmek, daha sonra da Sjögren sendromunda kullanılanı seçmek gerekir. Seçeneklere baktığımızda sadece 1 adet muskarinik reseptör agonisti olduğu görülmektedir.

Sevimelin, tabloda da görüldiği gibi direkt etkili bir muskarinik M_3 reseptör aktivatörüdür. Dış salgıları arttırır, Sjögren sendromunda ağız ve gözyaşı kuruluğu tedavisinde pilokarpin gibi kullanımı mevcuttur.

"Parasempatomimetik etkili ilaçlar" başlıklı tabloya bakınız.

Vareniklin ve sitisin, nikotin bağımlılık tedavisinde kullanılan nikotinerjik reseptör parsiyel agonistidir.

Takrin, eptastigmin, rivastigmin, donepezil, indirekt etkili bir parasempatomimetiklerdir. Asetilkolinesteraz enzimini geri dönüşümlü olarak inhibe ederek asetilkolin etkinliğini artırırlar. Direkt agonist değildirler. Alzheimer tedavisinde kullanılırlar.

Lorkaserin, obezite tedavisi için onay almış olan serotonin 5-HT2 C agonisti ilaçtır.

Glikopirolat, tükrük salgısını baskılayan antikolinerjik ilaçtır.

4.

I. Peptik ülser
II. Nörojenik mesane
III. Sjögren sendromu

Yukarıdaki hastalıkların hangilerinde semptomatik tedavi amacıyla kolinomimetik ilaçlar kullanılabilir? (Nisan 2017 Orijinal)

A) Yalnız I **B)** Yalnız II
C) I ve II **D)** I ve III
E) II ve III

Doğru cevap: E

Parasempatomimetik etkili ilaçlar			
Direkt Etkililer		İndirekt Etkililer (= Antikolinesterazlar)	
Kolin Esterleri	**Alkaloidler**	**Reversible**	**Irreversible**
• Asetilkolin • Betanekol • Karbakol • Metakolin	• Pilokarpin • Arekolin • Oksotremorin • Sevimelin • Muskarin • Musimol • Psilosibin • Amanitin • Aseklidin	**Periferik Etkili** • Edrofonyum • Neostigmin • Pridostigmin **Santral Etkili** • Fizostigmin • Rivastigmin • Eptastigmin • Takrin • Donepezil	• Tabun • Soman • Sarin • Malation • Paration • Ekotiofat • İzoflurofat • Metrifonat • Diisopropilflorofosfat

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

I. Astım
II. Flask tip nörojenik mesane mesane
III. Ağız kuruluğu tedavisi

Muskarinik reseptör agonistleri tedavi amacıyla yukarıdaki durumların hangisi ya da hangilerinde kullanılabilir? (Nisan 2017 BENZERİ)

A) Yalnız II
B) Yalnız III
C) I ve III
D) II ve III
E) I ve II

Doğru cevap: D

Otonom sinir sisteminin çok bilindik sorularından biri olan ve benzerleri pekçok kez sorulmuş olan kolinomimetik ilaçların endikasyonları sorgulanmıştır.

Aşağıdaki tabloda kolinomimetik ilaçların endikasyonları ve kontrendikasyonları sunulmuştur. Nörojenik mesane (flask tip) ve sjögren sendromu endikasyonlar arasında olup, kolinomimetik ilaçlar, mide asidi dahil tüm sekresyonları artırdığı için peptik ülser kontrendikasyonlar arasındadır.

Parasemptatomimetik ilaçların endikasyonları ve kontrendikasyonları

Endikasyonları	Kontrendikasyonları
• Glokom • Paralitik ileus, bağırsak atonisi • Mesane atonisi, flask tip nörojenik mesane • Kserostomi, Sjögren sendromu • Supraventriküler taşikardi, taşiaritmi • Miyastenia gravis • Nondepolarizan nöromusküler blokörlerin etkisini geri döndürme • Alzheimer hastalığı • Antikolinerjik etkili ilaç intoksikasyonları	• **Gastrointestinal sistemde veya üretrada mekanik tıkanıklık** • **Astım** • **Kronik obstriktif akciğer hastalığı** • İnkontinans, enürezis noktürna • **Peptik ülser** • Parkinson hastalığı • Hipertiroidi (atrial fibrilasyonu arttırabilir) • **Bradikardi** • **Hipotansiyon**

5. Kolin esterleriyle ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır? (Eylül 2015 Orijinal)

A) Karbakolün otonomik ganglionlar üzerinde etkisi yoktur.
B) Betanekol kolinesterazlara dirençlidir.
C) Metakolinin muskarinik aktivitesi vardır.
D) Metakolin kolinesterazlar tarafından parçalanabilir.
E) Karbakol kolinesterazlara dirençlidir.

Doğru cevap: A

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Parasempatomimetik ilaçlarla ilgili aşağıda verilen ifadelerden hangisi yanlıştır? (Eylül 2015 BENZERİ)

A) Karbakolün nikotinik etkisi muskarinik etkisinden daha azdır.
B) Asetilkolin, kolinesterazlara duyarlıdır.
C) Betanekol, gastrointestinal ve genitoüriner sistem üzerinde güçlü etki gösterir.
D) Metakolin astım tanısında provakasyon testi için kullanılır.
E) Karbakol gözde intraoperatif miyozis oluşturmak için kullanılabilir.

Doğru cevap: A

Kolin esterleri arasında kolinesterazlara duyarlılık, muskarinik ve nikotinik etkiler açısından belirgin farklar vardır. Farmakolojide farklılıkların her zaman soru anlamına geldiği unutulmamalıdır.

Aşağıdaki tablo sorudaki tüm seçeneklere cevap vermektedir.

KOLİN ESTERLERİ

SSS'ye geçmezler.

	Kolinesteraza duyarlılık	Muskarinik etki	Nikotinik etki
Asetilkolin	++++	+++	+++
Metakolin	+	++++	+ /-
Karbakol	-	++	+++
Betanekol	-	++	-
Muskarin	-	++++	-
Pilokarpin	-	+++	-

Karbakol, nikotinik reseptör üzerine etkisi muskarinik reseptörden daha fazla olan bir kolin esteridir. Nikotinik reseptörleri uyararak otonom ganglionları stimüle edebilir. Bu nedenle sorunun doğru cevabı "A" seçeneğidir. Sistemik olarak kullanılmaz, lokal olarak dar açılı glokom tedavisinde ve intraoperatif olarak miyozis oluşturmak amacıyla kullanılır. Kolinesteraza dirençlidir.

Betanekol kolinesteraza dirençlidir. Sadece muskarinik reseptör üzerinden etki oluşturur. Gastrointestinal sistem ve mesane üzerine en güçlü etkiyi oluşturan kolin esteridir. Flask tip nörojenik mesane, reflü özefajit, mide atonisi tedavisinde kullanılır.

Metakolin kolinesteraza duyarlıdır. Betanekol gibi sadece muskarinik etkisi vardır. Kardiyovasküler sistem üzerine en güçlü etkiyi oluşturan kolin esteridir. Astım tanısında provakasyon testi için kullanılır.

6.

I. Bradikardi
II. Bağırsak peristaltizminde artma
III. Tükürük salgısında azalma
IV. İntraoküler basınçta artma

Yukarıdakilerden hangileri muskarinik agonistlerin etkilerindendir? (Şubat 2018 Orijinal)

A) Yalnız I
B) I ve II
C) III ve IV
D) I, II ve IV
E) II, III ve IV

Doğru cevap: B

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Muskarinik agonistlerin etkileri açısından aşağıdakilerden hangisi yanlıştır? (Şubat 2018 BENZERİ)

A) Bradikardi
B) Bağırsak peristaltizminde azalma
C) Tükürük salgısında artma
D) İntraoküler basınçta düşme
E) Akomodasyon spazmı

Doğru cevap: B

Hemen her TUS bir benzerini gördüğümüz çok klasik bir otonom sinir sistemi sorusu olarak kabul edilebilir. Parasempatik sistemde organ etkilerinden sorumlu reseptör muskarinik tiptir. Kolinomimetik ilaçların etkileri genel olarak muskarinik reseptör etkilerinin bilinmesi ile kolaylıkla açıklanabilir. Sloganı "OTUR, DİNLEN, SİNDİR" olduğuna göre, sadece bu slogana bakarak, sindirim sırasında bağırsak peristaltizminin azalmayıp tam tersine artması gerektiğini söyleyebiliriz. Otururken, dinlenirken "bradikardi" olacak, sindirirken "tükürük artacak", muskariniklerin yaptığı miyozis iridokorneal açıyı açtığı için "göz içi basıncı düşük" olacak ve okuma işlevini oturarak gerçekleştirebildiğimize göre yakına odaklanacağız yani "akomodasyon spazmı" olacaktır.

Parasempatomimetik ilaçlar gözde muskarinik 3 ve 2 reseptörleri uyararak iris sfinkter kasında kasılma ve pupil çapında daralmaya bağlı myozis oluştururlar. Myozis sonucu gözde iridokorneal açı açılır ve dar açılı glokomda göz içi basıçta azalma oluştururlar.

Parasempatomimetik ilaçlar ayrıca düz kaslarda (bronşial, vesikal, barsak) genel olarak kasılma oluştururlar. Damarlarda endotel sağlamsa vazodilatasyon oluşumuna neden olurlar. Gastrointestinal sistem ve mesane sfinkterlerinde gevşetici etkileri mevcuttur. Sekresyonları ise genel olarak arttırırlar.

Muskarinik (M) reseptörlerin etkileri

Hedef	Reseptör	Cevap
Silier kas	M_3	Akomodasyon (= Yakına odaklanma)
Sirküler kas	M_3	Miyozis
Kalpte SA ve AV nodüller	M_2	Bradikardi
Atriyum, ventrikül	M_2	negatif inotropi, Negatif dromotropi
Düz kaslar	M_2 / M_3	Kontraksiyon
Periferik sinir sistemi	M_2	Otoreseptör ve heteroreseptörler ile inhibisyon
Mezenterik ve erektil damarlar	M_3	Endotelden NO salınımı ile dilatasyon
Tükürük bezi	M_3	Salivasyon
Bronşlar	M_3	Bronkokonstriksiyon
Gastrointestinal sistem motilite	M_3	Kontraksiyon
Gastrointestinal sistem sfinkter	M_2	Gevşeme
Mesane detrüsörü	M_3	Kasılma
Mesane sfinkteri	M_2	Gevşeme

7. Kolinesteraz enzimine dayanıklı, muskarinik olup, nikotinik etkisi de olan parasempatomimetik aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül - 94)

A) Betanekol **B)** Oksotremorin
C) Asetilkolin **D)** Metakolin
E) Karbakol

Doğru cevap: E

Karbakol; nikotinik reseptörleri de belirin bir şekilde uyarabildiği için somatik ve sempatik sistemi de stimüle eder. Karbakol kolinesteraz enzimine karşı dirençlidir.

Detaylı bilgi için bir önceki sorudaki tabloyu inceleyiniz.

8. Yalnız muskarinik etkili olan ilaç aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan - 97)

A) Asetilkolin **B)** Karbakol
C) Arekolin **D)** Betanekol
E) Probukol

Doğru cevap: D

Betanekol kolinesterazlarla hidrolize olmaz. Başlıca muskarinik etki gösterir. Nikotinik etkisi yoktur. Karın ve mesanedeki şişlik ve gerginliğin ve özefagus reflüsünün tedavisinde kullanılır.

Probukol bir hipolipidemik ilaçtır. Gastrointestinal sistemden kolesterol sentezini inhibe eder.

Arekolin, öğrenme ve bellek üzerine etkiili olan alkaloid yapıdaki parasempatomimetik ilaçdır.

Asetilkolin ve karbakol kolin esteridir, hem nikotinik hem de muskarinik reseptörler üzerine etkileri vardır.

9. Aşağıdakilerden hangisi kolinerjik etki ile, antimuskarinik ilaçların santral sinir sisteminde oluşturduğu etkileri ortadan kaldırabilir? (Eylül-2012)

A) Difenhidramin **B)** Amitripitilin
C) Neostigmin **D)** İpratropiyum
E) Fizostigmin

Doğru cevap: E

Soru dolaylı bir şekilde santral geçebilen kolinomimetik ilacı soruyor. Seçeneklerde iki tane kolinomimetik etkili antikolinesteraz var. Fizostigmin santrale geçebilir, ancak neostigmin periferik etkilidir.

REVERSİBLE ANTİKOLİNESTERAZLAR

İki Temel Endikasyon

- Asetilkolini arttırdıkları lokalizasyona göre endikasyonları değişir:

1. **Santral sinir sitemine etki edenler=** Alzheimer tedavisinde kullanılır.

- Dikkat: Ancak fizostigmin toksik etkileri olduğu için Alzheimer'da tercih edilmez.
- Daha lipofilik oldukları için oral absorbsiyonları daha yüksektir.

2. **Periferik sinir sistemine etki edenler=** Miyastenia Gravis'te kullanılır.

Otonom Sinir Sistemi

Reversibl antikolinesterazlar	
Periferik Etkililer (Kuarterer yapı = Hidro)	Santral Etkililer (Tersiyer yapı = Lipo)
• Edrofonyum (5-15 dakika) • Neostigmin • Pridostigmin • Distigmin • Ambenonyum (4-8 saat)	• Takrin • Donepezil • Rivastigmin • Galantamin • Fizostigmin • Eptastigmin

Antikolinesterazların Diğer Endikasyonları

- **Paroksismal supraventriküler taşilkardi ve aritmi tedavisinde**: Edrofonyum
  - o Ancak günümüzde bu amaçla özellikle kullanılan negatif dromotropik etkili ilaçlar: Adenozin, Verapamil, Diltiazem, Propranolol ve Digoksin'dir.
- **Bağırsak ve mesane atonisi tedavisinde** (Kolon'un psödo-obstriksiyonu, Abdominal distansiyon, Paralitik ileus): Neostigmin, Edrofonyum
- **Nondepolarizan nöromusküler blokörlerin etksini geri döndürmek için:** Neostigmin, Pridostigmin, Edrofonyum
  - o **Neostigmin;** ayrıca yüksek dozda nikotinik reseptörleri direkt uyarabilir. Diğer antikolinesterazlarda böyle bir özellik yoktur.
- **Antikolinerjik etkili ilaç zehirlenmelerinin tedavisinde**: Fizostigmin
  - o Trisiklik antidepresanlar (TAD) hariç: Günümüzde TAD intoksikasyonunda fizostigmin, mortaliteyi arttırmasından dolayı kontrendikedir
- **Glokom tedavisinde miyozis oluşturmak için:** Fizostigmin, Demekarium

10. Aşağıdaki ilaçlardan hangisi direkt etkili kolinomimetik bir ajandır? (Ağustos 2017 Orijinal)

A) Donepezil B) Edrofonyum
C) Pilokarpin D) Pridostigmin
E) Rivastigmin

Doğru cevap: C

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Baş-boyun bölgesine uygulanan radyasyon tedavisinin nedeniyle gelişen yada Sjögren sendromu ile ilişkili ağız kuruluğunun tedavisinde kullanılan direkt etkili parasempatomimetik ilaç ikilisi aşağıdakilerden hangisidir? (Ağustos 2017 BENZERİ)

A) Neostigmin - Edrofonyum
B) Pridostigmin - Amanitin
C) Ambenonyum - Oksotremorin
D) Pilokarpin - Sevimelin
E) Distigmin – Galantamin

Doğru cevap: D

Parasempatomimetikler (Kolinomimetikler) etki şekline göre direkt ve indirekt etkili olarak ikiye ayrılırlar. Bu ayırım çok önemlidir çünkü doğrudan ilacın etki mekanizması ve farmakodinamisi hakkında bilgi verir. Direkt etkili ise mukarinik ya da nikotinik reseptörleri doğrudan uyarıyordur; indirekt etkili olanlar asetilklolinesteraz inhibitörleri olup, vücuttaki endojen asetilkolin miktarını artırıyordur. Bu soruda "gruba üye ilaç adı" endikasyonu ile birlikte sorulmuştur.

Aşağıdaki tabloda direkt ve indirekt etkili kolinomimetikler verilmiştir.

Pilokarbin ve sevimelin, baş-boyun bölgesine uygulanan radyasyon tedavisi nedeniyle gelişen yada Sjögren sendromu ile ilişkili ağız kuruluğunun tedavisinde kullanılan, alkaloid grubuna ait, direkt etkili parasempatomimetik ilaçlardır.

Neostigmin, pridostigmin, distigmin, ambenonyum (periferik etkili) ve takrin, donepezil, rivastigmin, eptastigmin, galantamin (santral etkili) indirekt etkili parasempatomimetik ilaçlardır. Endikasyonları aşağıdaki tabloda verilmiştir.

Amanitin direkt etkili bir alkaloiddir ve bir tür mantarda bulunur. PNA polimeraz inhibisyonu ile geç ortaya çıkan zehirlenme tablosuna neden olur.

Oksotremorin, santral sinir sisteminde, bazal gangliyonlarda muskarinik 1 reseptörü uyararak deneysel parkinsonizm oluşturmak için kullanılan, alkaloid grubuna ait direkt etkili parasempatomimetik ilaçdır.

Parasempatomimetik etkili ilaçlar			
Direkt Etkililer		İndirekt Etkililer (= Antikolinesterazlar)	
Kolin Esterleri	Alkaloidler	Reversible	Irreversible
• Asetilkolin • Betanekol • Karbakol • Metakolin	• Pilokarpin • Arekolin • Oksotremorin • Sevimelin • Muskarin • Musimol • Psilosibin • Amanitin • Aseklidin	**Periferik Etkili** • Edrofonyum • Neostigmin • Pridostigmin **Santral Etkili** • Fizostigmin • Rivastigmin • Eptastigmin • Takrin • Donepezil	• Tabun • Soman • Sarin • Malation • Paration • Ekotiofat • İzoflurofat • Metrifonat • Diisopropilflorofosfat

"Parasempatomimetik etkili ilaçlar" başlıklı tabloya bakınız.

Reversibl antikolinesterazların endikasyonları

Periferik Etkililerin Endikasyonları	Santral Etkililerin Endikasyonları
• Paroksismal supraventriküler taşikardi ve aritmi • Bağırsak ve mesane atonisi • Nondepolarizan nöromusküler blokörlerin etkisini geri döndürmek için • Glokom • Miyastenia gravis	• Antikolinerjik etkili ilaç zehirlenmeleri • Alzheimer hastalığı

11. Muskarinik agonistler,

I. bronkodilatasyon
II. gözde miyozis
III. ağızda kuruma
IV. bradikardi
V. hipotansiyon
VI. mide salgısında azalma

etkilerinden hangilerini oluşturabilir? (Nisan- 2010)

A) I, II ve III
B) I, III ve V
C) II, IV ve V
D) II, IV ve VI
E) IV, V ve VI

Doğru cevap: C

Klasik bir parasempatomimetik etki sorusu. Benzer sorular TUS 'ta çok kez soruldu.

PARASEMPATOMİMETİK ETKİLER (MUSKARİNİK ETKİLER)

Kardiyovasküler sistemde (M2-Gi)
- Negatif inotropi
- Negatif kronotropi
- Negatif dromotropi

Solunum sisteminde (M_3-Gq)
- Bronkokonstriksiyon

Gastrointestinal sistemde
- Peristaltizmde hızlanma (M3-Gq)
- Sfinkterlerde gevşeme (M2-Gi)
- Salgılarda artış (Tükürük, Mide asit, Pankreas, Safra...) (M1 & M3)

Gözlerde
- Miyozis (Sirküler kasın kasılması ile)
- Akomodasyon spazmı (= Yakına odaklanma) (Silier kasın kasılması ile)
- Miyopi (≈Uzağı görememe, akomodasyonun bir sekonder sonucudur)

Üriner Sistemde
- Miksiyonda hızlanma gelişir
  - o Mesane detrüsöründe: Kasılma (M3-Gq)
  - o Mesane sfinkterinde: Gevşeme (M2-Gi)

12. Aşağıdakilerden hangisi; betanekol grubu ilaçların etkilerinden biri değildir? (Eylül - 95)

A) Hiposalivasyon
B) Bronkospazm
C) Gastrointestinal sistemde motilite artışı
D) Miyozis
E) Rinore

Doğru cevap: A

Betanekol kolin esteri olup muskarinik etkilidir. Muskarinik etki salivasyonu artırır. Hipersalivasyon yapar. Detaylı bilgi için bir önceki sorunun açıklamasını inceleyiniz.

"Parasempatomimetik Etkili İlaçlar" başlıklı şekile bakınız.

13.Aşağıdaki ilaç kombinasyonlarından hangisi, nikotinik kolinerjik reseptörlerin seçici olarak uyarılmasını sağlar? (Nisan 2015 Orijinal)

A) Neostigmin + Atropin
B) Betanekol + Metakolin
C) Hekzametonyum + Atropin
D) Neostigmin + Betanekol
E) Karbakol + Neostigmin

Doğru cevap: A

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Aşagıdaki ilaç kombinasyonlarından hangisi, selektif olarak lobelin'in uyardığı reseptörleri uyarır? (Nisan 2015 BENZERİ)

A) Edrofonyum+Skopolamin
B) Karbakol+Asetilkolin
C) Mekamilamin+Skopolamin
D) Pridostigmin+Metakolin
E) Betanekol+Distigmin

Doğru cevap: A

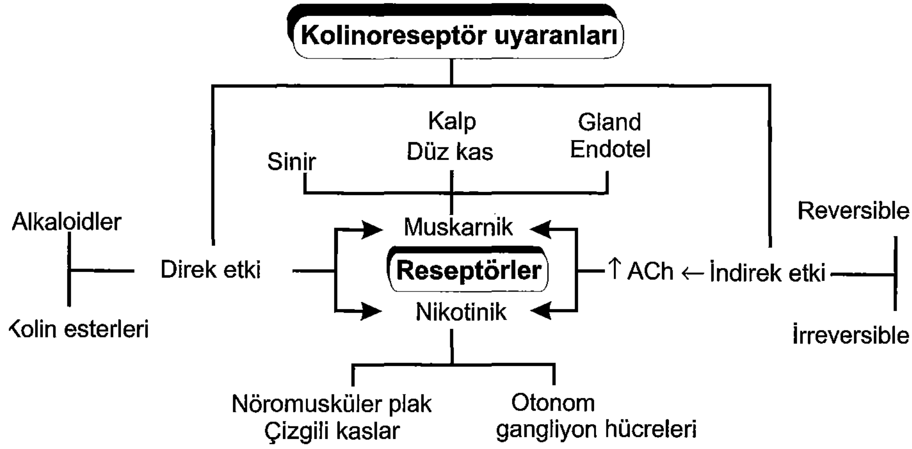
Parasempatik sistemin iki ana reseptörü olan muskarinik ve nikotinik reseptörler üzerinden etkili olan ajanları sorgulayan bir sorudur.

Lobelin, ganglion stimülanı olan bir ilaçtır ve nikotinik kolinerjik reseptörleri aktive ederek etki gösterir.

Edrofonyum, Neostigmin, Fizostigmin, Pridostigmin, Distigmin antikolinesteraz etkili ilaçlar olup asetilkolinin parçalanmasını önlerler. Bu sayede parçalanamadığı için biriken asetilkolin hem muskarinik hem de nikotinik reseptörleri uyararak etki gösterir. Atropin ve Skopolamin ise muskarinik kolinerjik reseptörleri bloke eder. Bu bilgiler ışığında **Edrofonyum + skopolamin veya neostigmin + atropin gibi kombinasyonlar nikotinik kolinerjik reseptörlerin seçici olarak uyarılmasını sağlar.**

Diğer seçeneklerde, asetilkolin dışındaki kolin esterleri olan Betanekol, Karbakol ve Metakolin de yer almaktadır. Bu seçenekleri doğru değerlendirebilmek için bu kolin esterlerinin muskarinik ve nikotinik etkinliklerini bilmek

- Parasempatik etkileri, hem nikotik reseptörleri uyararak (gangliyon düzeyinde hem de muskarinik reseptörleri uyararak (hedef organ düzeyinde) arttırmak mümkündür
- Ancak nikotinik reseptörler uyarıldığında, bu reseptörün bulunduğu sempatik sinir sistemi ve somatik sinir sistemi de uyarılmaktadır
- Ayrıca asetilkolin düzeyini arttırarak etki eden indirekt etkili ilaçlar da, hem muskarinik hem de nikotinik reseptörleri uyarabilecekleri için, aynı zamanda sempatik ve somatik etkilere neden olabilirler
- Sadece parasempatik etki isteniyor ise sadece muskarinik reseptörlerin uyarılması gerekir



Parasempatmimetik Etkili İlaçlar

Doku	Etki	Not
Damar	Vazodilatör (M3)	Ca^{2+} bağımlı olarak endotelden **NO salınımı** * Damarlarda endotel hasarı varsa (ateroskleroz gibi); NO salınamayacağı için, asetilkolin damarlarda tam tersine konstriksiyon oluşturur.
KVS	(-) kronotropi	
	(-) inotropi	**Ventrikülde negatif inotrop etkileri belirgin değildir.**
	(-) dromotropi	
Solunum sistemi	Bronkokonstriksiyon	
GİS	Tonüs ve peristaltizmi ↑	
Dış Salgı Bezleri	Asit, pepsin, mukus, tükürük, pankreas, solunum yolu mukoza salgısı, terleme, lakrimasyon, insülin ↑	
Göz	Miyozis	İrisin sirküler kasında kasılma; **miyozis** Aköz hümör drenajı artar ve **göz içi basınç azalır.** * Miyozis nedeniyle karanlıkta görme bozulur ve geçici **gece körlüğü** oluşabilirler. Retina dekolmanı ve katarakt yapabilirler.
	Akomodasyon	Siliyer kasta kasılma. Uzak görme bozulur (geçici miyopi).
Mesane	Miksiyon	Detrüsörü kasıp, sfinkteri gevşettikleri için, **nörojenik mesanede (flask tip) kullanılır.**

gerekmektedir. Betanekol ve Metakolin muskarinik etkili iken nikotinik etki göstermez. Karbakol ise hem muskarinik hem de nikotinik etkiler göstermektedir.

Hekzametonyum ve Mekamilamin, kompetitif gangliyon blokürüdür. Otonom gangliyonlarda bulunan nikotinik reseptörleri bloke eder.

14. Kolinerjik uyarıda aşağıdakilerden hangisi olmaz? (Nisan - 92)

A) Gastrointestinal sistemde motilitenin artması
B) Siliyer kasların kasılması
C) Pilomotor ereksiyon
D) GİS sfinkter tonusunda azalma
E) Detrusoru kasar, trigon ve sfinkteri gevşetir

Doğru cevap: C

Kolinerjik etki muskarinik ve nikotinik etkilerden oluşur. Seçeneklerdeki tek muskarinik olmayan etki pilomotor ereksiyondur. Pilomotor ereksiyon sempatik bir etkidir. Alfa1 reseptör uyarımı ile gerçekleşen adrenerjik etkidir. Parasempatik sistemin etkilerini aşağıdaki şekilde görebilirsiniz.

15. Hipotansiyon, miyozis, bradikardi ve intestinal motilitede artma aşağıdaki ilaçlardan hangisi ile oluşur? (Eylül - 92)

A) Muskarinik agonist
B) Atropin
C) Beta - blokör
D) Klorpromazin
E) Amantadin

Doğru cevap: A

Soru kökündeki tüm etkiler muskarinik reseptör uyarımına bağlı gelişebilir. Ayrıntılı bilgi için bir önceki sorunun açıklamasını inceleyiniz.

16. Agonist ilaç intravenöz kullanıldığında oluşan hipotansiyon, miyozis ve salivasyonda artma hangi reseptör üzerinden olmaktadır? (Eylül - 93)

A) Gangliyon stimülasyonu
B) Muskarinik etki
C) Gangliyon blokajı
D) Alfa - mimetik
E) Sempatik stimülasyon

Doğru cevap: B

Soru kökündeki tüm etkiler muskarinik reseptör uyarımına bağlı gelişebilir. Ayrıntılı bilgi için bir önceki sorunun açıklamasını inceleyiniz.

17. Aşağıdakilerden hangisi kolinerjik uyarı sonucu gelişmez? (Eylül - 2007)

A) Miyozis
B) Bradikardi
C) Bronşlarda genişleme
D) Mide salgısında artış
E) Erkek seks organında ereksiyon

Doğru cevap: C

Kolinerjik uyarı bronkokonstriksiyon yapar. Ayrıntılı bilgi için önceki soruların açıklamalarını inceleyiniz.

18. Aşağıdaki antikolinesteraz ilaçlardan hangisinin etkisi çok kısa sürer? (Eylül - 88)

A) Fizostigmin
B) Pridostigmin
C) Ambenonyum
D) Neostigmin
E) Edrofonyum

Doğru cevap: E

Soru önemli antikolinesteraz ilaçları sorguluyor. Edrofonyum en kısa etkili antikolinesterazdır. Miyastenia Gravis tanısında (tensilon testi) kullanılır.

19. En uzun etkili kolinesteraz inhibitörü aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül - 89, Eylül - 93)

A) Pridostigmin
B) Neostigmin
C) Fizostigmin
D) Ambenonyum
E) Ekotiyofat

Doğru cevap: E

İrreversibl kolinesteraz inhibitörleri; paration, malation, ekotiyofat, sarin ve organofosfatlardır. Etki süreleri reversibl inhibitörlerden uzundur. En uzun etkili olanı ekotiyofattır.

20. Fizostigmin ve neostigmin arasındaki ortak özellik aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan - 91)

A) Her ikisi de trisiklik antidepressan zehirlenmesinde kullanılırlar
B) Her ikisi de alkaloiddir.
C) Her ikisi de yarı sentetiktir
D) İkisinin etkileri de atropinle bloke olur
E) İkisi de quarternerdir

Doğru cevap: D

Fizostigmin ve neostigmin asetilkolinesteraz enzimini reversibl inhibe etmek suretiyle sinapslarda asetilkolin birikmesine neden olurlar. Dolayısıyla her ikisi de muskarinik etkilere neden olabilirler. Bu muskarinik etkileri atropin ile antagonize olabilir.

Fizostigmin tersiyer yapıda bir alkaloid, neostigmin ise quarterner yapıda sentetik bir ilaçtır. **Her iki ilaç da atropinle bloke edilir.**

Fizostigmin, tersiyer yapılı olduğu için kolaylıkla kan - beyin bariyerini geçebilir, dolayısı ile atropin intoksikasyonunda fizostigmin kullanılır. Fizostigmin ayrıca trisiklik antidepresan ve nöroleptik zehirlenmelerinde de kullanılır.

21. Striatumda muskarinik reseptörleri spesifik olarak etkileyen aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül - 90)

A) Karbakol
B) Metakolin
C) Fizostigmin
D) Neostigmin
E) Oksotremorin

Doğru cevap: E

Oksotermorin santral sinir sisteminde bazal ganglionlarda (striatum) muskarinik reseptörleri uyararak deneysel parkinsonism tablosu oluştururlar.

Neostigmin ve fizostigmin, antikolinesterazlardır ve sinaptik aralıktaki asetilkolin miktarını artırarak hem muskarinik hem de nikotinik reseptörleri uyarırlar.

Karbakol ve metakolin kolin esteridir. Karbakol hem muskarinik hem de nikotinik reseptörleri uyarır. Meakolin, kardiyovasküler sistem üzerinde en güçlü etkiyi oluşturur.

22. Ter bezleri üzerinde stimüle edici etkisi en belirgin olan ilaç aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül - 90) (Eylül - 2004)

A) Pilokarpin
B) Pirenzepin
C) Oksotremorin
D) Metoklopramid
E) Aseklidin

Doğru cevap: A

Pilokarpin parasempatomimetik etkinlik gösteren bir alkaloiddir. Pilokarpinin en belirgin etkisi ter bezleri üzerindedir. Bu nedenle kistik fibrozis tanı testi amacıyla da kullanılmaktadır.

Pilokarpin'in Endikasyonları

- Ağız kuruluğu
- Kistik fibozis tanı testi
- Glokom

23. Aşağıdakilerden hangisi pilokarpinin özelliklerinden biri değildir? (Nisan - 2004)

A) Kolinerjik muskarinik reseptör agonisti olması
B) Glokom krizinde intraoküler basıncı düşürmek için kullanılması
C) Göze damlatıldığında pupilde dilatasyona neden olması
D) Ter bezinde salgılamayı arttırması
E) Mide tonus ve motilitesinde artmaya neden olması

Doğru cevap: C

Pilokarpin: Hem açık hem de dar açılı glokomda myozis yapıp, aköz dışa akımını artırdığı için kullanılır. Muskarinik reseptöre selektif etkili ilaçlardan biridir. İlaç olarak kullanılan tek alkaloiddir.

PİLOKARPİN

- En belirgin özelliği aşırı terleme yapmasıtır. Kistik fibroziste tanı amacıyla kullanılır.
- Baş boyun bölgesine radyoterapi uygulanan hastalarda ağız kuruluğunu gidermek için tercih edilir.
- Glokom tedavisinde en fazla tercih edilen ilaçlardan biridir. Gözde iris sfinkterini kasarak miyozis yapar, böylece irido - korneal açıyı genişleterek göz içi basıncını düşürür.

24. Gastrointestinal ve üriner sistem üstündeki aktivitesi yüksek olan. nikotinik reseptörler üzerinde önemli bir aktivitesi bulunmayan muskarinik agonist aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 2012)

A) Asetilkolin **B)** Nikotin
C) Karbakol **D)** Betanekol
E) Süksinilkolin

Doğru cevap: D

Seçeneklerde bulunan betanekol; bir kolin esteri olan parasempatik bir maddedir. Sadece muskarinik reseptörler üzerinden etki oluşturur. Gastrointestinal sistem ve mesane üzerine en güçlü etki oluşturur. Nörojenik mesane ve reflü özofajit tedavisinde oral olarak kullanılır..

Seçeneklerde bulunan karbakol ve asetilkolin de kolin esteri olan parasempatik maddelerdir.

Asetilkolin: Kolinesterazlara en duyarlısıdır. Muskarinik ve nikotinik reseptörler üzerine etkisi yaklaşık aynı güçtedir.

Karbakol: Nikotinik etkisi muskarinik etkisinden daha güçlüdür. Sadece oftalmik olarak kullanılır.

Süksinilkolin: Otonom sinir sistemi ile ilgisi olmayan bir nöromusküler blokördür.

25. Aşağıdakilerden hangisi neostigminin yan etkilerinden biri değildir? (Nisan 2007)

A) Bulanık görme **B)** Terleme
C) Kabızlık **D)** Bulantı, kusma
E) Bronkospazm

Doğru cevap: C

Neostigmin reversibl asetilkolinesteraz inhibitörü ilaçtır. Dolayısıyla kolinerjik bulgulara yol açacaktır. Gastrointestinal motiliteyi arttırır ve bu nedenle kabızlığa neden olmaz. Myozis ve geçici miyopi yapar, uzak görme bulanıklaşır.

26. Meyve bahçesinde haşere kontrolü amacıyla kullanılan tarım ilacını fazla miktarda soluyan 8 yaşındaki kız hasta bulantı, kusma, karın ağrısı ve solunum güçlüğü şikayetleriyle bir saat içerisinde getiriliyor.

Bu hastada aşağıdaki fizik muayene bulgularından hangisinin görülmesi beklenmez? (Nisan 2015 Orijinal)

A) Hipotansiyon **B)** Aşırı bronş sekresyonu
C) Terleme **D)** Konjunktival konjesyon
E) İdrar retansiyonu

Doğru cevap: E

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Bir savaş sırasında kullanılan kimyasal gaza maruz kalan bir askerde aşağıdaki bulgulardan hangisinin görülmesi beklenmez? (Nisan 2015 BENZERİ)

A) İdrar kaçırma B) Diyare
C) Bronkokonstriksiyon D) Midriyazis
E) Aşırı tükrük sekresyonu

Doğru cevap: D

Tarım ilacı ile olan zehirlenmeler konusu insektisidleri (böcek öldürücüler) kapsamaktadır. Soruda insektisid zehirlenmesinin bulguları sorgulanmaktadır.

Organik fosforlu (sinir, savaş gazı) veya karbamatlı insektisidler buna yol açmış olabilir. İnsektisidler kolinesteraz enzimini inhibe ederek asetilkolinin parçalanmasını engeller ve tüm kavşaklarda asetilkolin birikmesine yol açarlar. Böylelikle hem muskarinik, hem de nikotinik etki gösterirler. **Zehirlenme durumunda muskarinik, nikotinik ve santral etkiler görülebilmektedir. Kolinerjik etkiler arasında bradikardi, vazodilatasyona bağlı hipotansiyon, terleme, sekresyon artışı,** bronkokonstriksiyon, barsak düz kaslarında kasılmaya bağlı olarak tonüs ve peristaltizm artışı, idrar çıkışında artış, bulantı, kusma, diyare, **miyozis sayılabilir.** Miyozis nedeniyle karanlıkta görme bozulur ve geçici gece körlüğü oluşabilirler. Retina dekolmanı ve katarakt yapabilirler. Nikotinik etkiler arasında taşikardi, hipertansiyon, hiperglisemi, kas güçsüzlüğü, fasikülasyonlar sayılabilir. Ajitasyon, ataksi, konvülzyonlar da santral etkiler olarak izlenebilir.

Buna karşın "E" seçeneğinde belirtilen **idrar retansiyonu "antikolinerjik" bir etki olduğundan sorunun cevabı bu seçenektir.**

27. Aşağıdakilerden hangisi antikolinesteraz ilaç grubu arasında değildir? (Nisan - 98)

A) Fizostigmin **B)** Neostigmin
C) Edrofonyum **D)** Ambenonyum
E) Skopolamin

Doğru cevap: E

Parasempatomimetik ilaçlar ile ilgili primer soru tipi hangi gruba ait olduklarıdır. Edrofonyum, ambenonyum, neostigmin periferik etkili reversıbl antikolinesteraz ilaçlardır. Fizostigmin hem santral hem de periferik etkili antikolinesteraz ilaçdır. Atropin ve skopolamin ise muskarinik reseptör blokörleridir.

28. Alzheimer hastalığının tedavisinde kullanılan asetilkolin esteraz inhibitörü olan ilaç aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan - 2006)

A) Donepezil **B)** Memantin
C) Fluoksetin **D)** Lesitin
E) Karbamazepin

Doğru cevap: A

Donepezil santrale etkil ireversıbl antikolinesterazdır ve santral sinir sisteminde kolinerjik etkiyi artırdığı için Alzheimer tedavisinde kullanılır.

Reversible Antikolinesterazların İki Temel Endikasyonu

Asetilkolini arttırdıkları lokalizasyona göre endikasyonları değişir:

- **Santral sinir sitemine etki edenler=** Alzheimer tedavisinde kullanılır
  - o Dikkat: Ancak fizostigmin toksik etkileri olduğu için Alzheimer'da tercih edilmez
- **Periferik sinir sistemine etki edenler=** Miyastenia Gravis'te kullanılır

> **Alzheimer Tedavisinde Kullanılan İlaçlar**
>
> Değişik mekanizmalar ait pek çok ilaç grubu kullanılabilmektedir. Bu nedenle Alzheimer hastalık tedavisini sorgulayan sorularda etki mekanizmasına dikkat etmek gerekir.
>
> - Santral etkili kolinesteraz inhibitörleri: **Takrin, Donepezil, Rivastigmin**
> - NMDA antagonisti: **Memantin**
> - PPAR-gama **Rosiglitazon** agonisti antidiyabetik:
> - Hipolipidemik: **Statinler**
> - Anti-amilod antikor: **Bapineuzumab**

29. Merkezi sinir sisteminde kolinomimetik etki oluşturmak için aşağıdaki ilaçlardan hangisinin parenteral yoldan uygulanması zorunludur? (Nisan - 2006)

A) Neostigmin **B)** Asetilkolin
C) Fizostigmin **D)** Edrofonyum
E) Betanekol

Doğru cevap: C

Seçeneklerdeki tek santral etkili antikolinesteraz fizostigmindir. Neostigmin ve edrofonyum perifere etkili reversıbl antikolinesterazlardır. Asetilkolin ve betanekol kolin esterleridir. Betanekol gastrointestinal ve genitoüriner sistem üzerine etkilidir. Asetilkolinin ise sistemik etkisi yoktur.

Antikolinesterazların Diğer Endikasyonları

- **Paroksismal supraventriküler taşilkardi ve aritmi tedavisinde**: Edrofonyum
  - o Ancak günümüzde bu amaçla özellikle kullanılan negatif dromotropik etkili ilaçlar: Adenozin, Verapamil, Diltiazem, Propranolol ve Digoksin'dir
- **Bağırsak ve mesane atonisi tedavisinde** (Kolon'un psödo-obstriksiyonu, Abdominal distansiyon, Paralitik ileus): Neostigmin, Edrofonyum
- **Nondepolarizan nöromusküler blokörlerin etksini geri döndürmek için:** Neostigmin, Pridostigmin, Edrofonyum
- **Antikolinerjik etkili ilaç zehirlenmelerinin tedavisinde**: Fizostigmin
  - o Trisiklik antidepresanlar (TAD) hariç: Günümüzde TAD intoksikasyonunda fizostigmin, mortaliteyi arttırmasından dolayı kontrendikedir
- **Glokom tedavisinde miyozis oluşturmak için:** Fizostigmin, Demekarium

30. Enzim reaktivatörü olan ve antidot olarak da kullanılan bileşik aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan - 99)

A) Pralidoksim
B) N - Asetil sistein
C) Vitamin K
D) Pridoksin
E) Naltrekson

Doğru cevap: A

Organofosfat zehirlenme tedavisinde kolinesteraz enzim reaktivatörleri kullanılır. Enzim reaktivatörü olarak kullanılan pralidoksimdir. Pralidoksim inorganik fosforun fosfor kısmına bağlanarak inhibe olmuş asetilkolin esterazdan organik fosforu kopararak enzimi tekrar aktif hale getirir. Bunun olması için alkillenen enzimin yaşlanmasından önce kullanılması lazımdır.

Kolinesteraz Reaktivatörleri

- **Santrale geçemeyeneler:** Pralidoksim, Obidoksim
- **Santrale geçebilen:** Diasetilmonoksim'dir

31. Yüksek dozda asetilkolin, atropinize bir deney hayvanında kan basıncını yükseltir.

Bu etki aşağıdakilerden hangisi ile en fazla ve daima bloke edilir? (Nisan - 99)

A) Nöromusküler blokörler
B) Gangliyon blokörleri
C) Asetilkolin esterazlar
D) Beta adrenerjik blokörler
E) Alfa agonistler

Doğru cevap: B

Atropin yüksek dozlarda sinoatriyel noddaki muskarinik reseptörleri bloke eder ve kalp atım hızını artırır. Hem santral hem de periferik etkili antimuskarinik etki gösterir.

ACh'nin ise hem muskarinik hem de nikotinik etkisi vardır. **ACh** damar yataklarında parasempatik innervasyon olmamasına rağmen kan damarlarında fosfatidil inozitol sistemi üzerinden (Kalsiyum, NO) vazodilatasyon yapar.

Atropin bu sistem reseptörlerini bloke ederek ACh'nin vazodilatatör etkisini kaldırır. Fakat nikotinik reseptörleri etkileyemez. Bu reseptörler hem parasempatik hem de sempatik gangliyonları bloke eden nonselektif gangliyon blokörleri tarafından etkilenir.

32. Aşağıdakilerden hangisi miyotik parasempatomimetik ilaçların etkilerinden değildir? (Eylül - 2003)

A) Geçici miyopi oluşturmaları
B) Kataraktlı hastada görmeyi bozmaları
C) Akut dar açılı glokomun düzeltilmesi
D) Siklopleji
E) Kornea ödemi

Doğru cevap: D

Siklopleji (=akomodasyon felci) bir parasempatolitik etkidir.

Gözdeki Parasempatik Etkiler

- Miyozis
- Miyopi
- Kataraktlı hastalarda görmede azalma
- Uzun süreli miyozise bağlı kornea ödemi
- Akomodasyon
- Göz içi basınçta düşeme

33. Aşağıdaki ilaçlardan hangisi idrar yollarında organik bir tıkanıklığa bağlı olmayan mesane atonilerinde yararlı olabilir? (Eylül - 2004)

A) Betanekol
B) Trisiklik antidepressanlar
C) Efedrin
D) Atropin
E) Simetidin

Doğru cevap: A

Gastrointestinal sistem ve mesanede muskarinik aktivite istendiğinde tercih edilen ilaç kolin esteri olan betanekol'dur.

34. Kolinerjik hiperaktivasyon bulgularıyla gelen bir entoksikasyon vakasında aşağıdaki bulgulardan hangisi öncelikle direkt değil, indirekt etkili bir kolinomimetik ilaç zehirlenmesini düşündürür? (Aralık - 2010)

A) Miyozis
B) Aşırı terleme
C) Bağırsak hareketlerinde artış
D) İstemsiz idrar kaçırma
E) Çizgili kaslarda kasılma

Doğru cevap: E

Kolinesterleri ve alkaloidler büyük çoğunlukla direkt muskarinik reseptörler üzerinden etkiler oluştururlar. Kolinesteraz inhibitörleri ise sinaptik kavşakta asetilkolin birikimine neden olarak hem muskarinik hem de nikotinerjik etkileri diğer grupların tersine aynı anda oluşturabilirler. Soruda nikotinerjik etki seçeneklerde kas fasikülasyonu olarak belirtilmiştir. Diğer seçenekler muskarinik etkileri içerir. Doğru cevap bu nedenle çizgili kas fasikülasyonudur.

35. Aşağıdaki durumların hangisinde asetilkolin esteraz inhibitörleri kullanılmaz? (Eylül - 2010)

A) Miyastenia gravis
B) Nörojenik mesane
C) Pilokarpin intoksikasyonu
D) Aritmi
E) Glokom

Doğru cevap: C

Pilokarpin dış salgılar ve ter bezleri üzerinde en belirgin etki ortaya çıkartan alkaloid grubu bir parasempatomimetiktir (kolinerjik). Asetilkolin esterazı inhibe ederek kolinerjik aktiviteyi artırmak, pilokarpin intoksikasyonlu bir hastada tabloyu daha da ağırlaştıracağı için tam tersine kontrendikedir.

36. Aşağıdaki muskarinik agonistlerden hangisi baş ve boyun radyoterapisinden sonra oluşabilen kserostomi tedavisinde kullanılır? (Eylül 2012)

A) Pilokarpin
B) Asetilkolin
C) Betanekol
D) Metakolin
E) Karbakol

Doğru cevap: A

Soruda belirtilen muskarinik agonistlerin en önemli özelliklerinden birisi tüm dış salgıları arttırmalarıdır. Bu nedenle kserotomi gibi dış salgılarda azalma olduğu durumlarda kullanılabilirler. Bu endikasyonda en tercih edilen kolinerjik madde pilokarpin'dir. Pilokarpin tük kolinerjikler içerisinde dış salgıları en fazla arttıran alkaloid yapıda bir kolinerjiktir.

Diğer seçeneklerdeki tüm ilaçlarda kolinerjiktir. Bu ilaçların bazı önemli özelliklerine bakarsak;

Asetilkolin: Bir kolin esteridir. İlaç olarak pek kullanılmaz.

- **Betanekol:** Bir kolin esteridir. Özellikle gastrointestinal sistemde ve üriner sistemde belirgin etki oluşturur. Bu lokalizasyonlardaki endikasyonlar için tercih edilir.
- **Metakolin:** Bir kolin esteridir. Özellikle kardiyovasküler sistemde belirgin etkinlik gösterir.
- **Karbakol:** Yine bir kolin esteridir. Oftalmik solüsyon olarak kullanılır.

Parasempatomimetikler ile İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Kolinerjik etki en fazla parasempatomimetik etkiler ile benzeşir.**
2. **Parasempatik sinir sisteminin gözdeki etkileri nelerdir...** Miyopi, Miyozis, Zonüllerde gevşeme, Lensin bombeliğinde artma, Göz içi basınçta artış (Parasempatik uyarı ile silier kas kasıldığında lensi tutan zonüller gevşer, lensin bombeliği artar, lensin kırıcılığı artar ve kişi yakına odaklanmaya (Akomodasyon) başlar. Yakına odaklanan kişide uzağı görmede zorluk (Miyopi) gelişebilir. Ayrıca sirküler kasın kasılması ile miyozis de gelişir. Myozis olunca iridokorneal açı genişler, aközün dışa akımı artar ve göz içi basıncı azalır.)
3. **Asetilkolin ve karbakol, katarakt cerrahisi sırasında arka kamaraya yerleştirilen göz içi lensin anterior dislokasyonunu engellemek amacıyla, miyozis oluşturmak için, ön kamaraya enjekte edilebilir.**
4. **RNA polimeraz üzerine inhibitör etkili olup, geç başlayan böbrek ve karaciğer yetmezliği sonucu ölüme yol açan ve atropin ile tedavinin başarılı olmadığı mantar zehirlenmesi hangi alkaloide bağlı olarak meydana gelmektedir...** Amanitin
5. **Larinks kanseri nedeniyle radyoterapi uygulanan hastada ağız kuruluğu geliştiği için sevimelin ile tedavi ediliyor. Bu hastadaki terapötik etki aşağıdakilerden hangisi ile oluşmaktadır...** IP3 formasyonunda artış (Sevimelin M3 reseptörünü uyarır, M3 Gq ile kenetlidir ve IP3 ve DAG'I artırarak etki gösterir.)
6. **Myastenia gravis de tanı da ve kolinerjik kriz ile myastenik kriz ayrımında kim kullanılır...** Edrofonyum
7. **Miyastenia graviste çizgili kas sinir kavşağında bulunan nikotik reseptörlere karşı otoantikor gelişimi vardır. Azalmış olan nikotinik reseptörlerin uyarımı arttırılarak kas gücü tedavide yükseltilmeye çalışılır. Miyastenia gravis tedavisinde kullanılan ilaçların ortak özelliği nikotinik etkiyi arttırmalarıdır.**
8. **Astım, kabızlık, kserostomive reflü özefajit tedavisinde ise muskarinik etkili ilaçlar kullanılır.**
9. **Aşağıdakilerden hangisi Alzheimer tedavisinde kullanılan, asetilkolinesteraz ve psödokolinesterazı inhibe eden ilaçtır...** Rivastigmin
10. **Takrin, santral etkili antikolinesterazdır, Alzheimer tedavisinde kullanılır ve hepatotoksik etkilidir.**
11. **Yirmi yaşında erkek hasta yanlışlıkla organik fosfat içeren insektisit yutuyor. Hastada salivasyon, lakrimasyon ve diyare gelişiyor. Bu bulguların nedeni aşağıdakilerden hangisinin inhibisyonuna bağlı gelişir...** Asetilkolinesteraz
12. **Organik fosfor intoksikasyon tanısı kesin olarak nasıl konur...** Eritrosit kolinesteraz aktivite testi
13. **Organofosfat zehirlenmesinde kullanılan santral etkili kolinesteraz reaktivatörü kimdir...** Diasetilmonoksim
14. **Kolin esterleri arasında nikotinik etkisi muskarinik etkisinden daha fazla olan...** Karbakol
15. **Metakolin kolin esteri grubundan bir parasempatomimetikdir ve bronş hiperaktivite tanısında provokasyon oluşturmak için kullanılır.**

PARASEMPATOLİTİKLER

1. **Aşağıdakilerden hangisi antikolinerjik etkiye sahiptir?** (Eylül-91)

A) Skopolamin B) Asetilkolin
C) Pilokarpin D) Metakolin
E) Fizostigmin

Doğru cevap: A

En iyi bilinen antikolinerjik ajanlar atropin ve skopolamindir. Diğer tüm seçenekler; kolinerjik etkiye sahiptir.

Asetilkolin ve metakolin, kolin esteridir.

Pilokarpin, alkaloiddir.

Fizostigmin, reversıbl antikolinesterazdır.

Parasempatolitik (antikolinerjik) ilaçlar

Tersiyer Amin Türevleri (Santral etki fazla)	Kuvarterner Amin Türevleri (Santral etki düşük)
• Atropin	• İpratropiyum
• Skopolamin	• Tiyotropiyum
• Benztropin	• Hiyosin
• Biperiden	• Glikopirolat
• Darifenasin	• Trospium
• Solifenasin	• Propantelin
• Tolterodin	• Metantelin
• Oksibutin	• Mepenzolat
• Propiverin	

2. **İpratropiyum hangi farmakolojik ilaç gruba ait bir ajandır?** (Eylül-96)

A) Kolinerjik ajanlar B) Gangiyon stimülanı
C) Kolinesteraz inhibitörü D) Antimuskarinik ilaçlar
E) Gangliyon blokör

Doğru cevap: D

İpratropiyum; astım tedavisinde kullanılan, kuvaterner amin grubu antimuskarinik (parasempatolitik) ilaçtır. Detaylı bilgi için bir önceki sorunun açıklamasını inceleyiniz.

3. **Aşağıdaki antimuskarinik ilaçlardan hangisi özellikle bronşiyal astım tedavisinde kullanılır?** (Eylül 2012)

A) Skopolamin B) Siklopentolat
C) İpratropium D) Homatropin
E) Tropikamid

Doğru cevap: C

Bu sorunun cevabı bronşlara oldukça selektif olan ve bronkodilatasyon yapmak için kullanılan bir kuvartener amin türevi antikolinerjik ilaç; ipratropium'dur. Antikolinerjik maddeler bronşlarda dilatasyon oluştururlar.

Skopolamin: Bir bella donna alkaloididir. Özellikle taşıt tutmasının tedavisinde kullanılır.

Siklopentolat – homatropin – tropikamid: Sentetik belladonna alkaloidleridir. Oftalmik olarak kullanılırlar.

ANTİMUSKARİNİKLER & ÖZEL ENDİKASYONLARI

- **Kısa etkili midriatik ve sikloplejik etki için:** Tropikamid < Siklopentolat < Homatropin
  - o **Endikasyon:** Fundus muayenesi, Posterior iris sineşi tedavisi
  - o İyi bir pupil dilatasyonu, optimum fundus muayenesi için gereklidir
  - o Sineşi tedavisinde, irisi perifere çekerek sineşiyi koparma amaçlanır
- **Bronşlara selektif olanlar:** İpratropiyum (Atrovent®) < Tiyotropiyum (daha uzun ve selektif etkili olan), oksitropiyum, aklidinyum
  - o **Endikasyon:** Astım, KOAH
- **Tükürük bezine selektif olan:** Glikopirolat
  - o Endikasyon: Siyalore
- **Safra yollarına selektif olan:** Hiyosin-N-metil bromür (=Butilskopolamin) (Buscopan®) o Endikasyon: Safra kolik ağrısı (= Spazmolitik)
- **Gastrointestinal sisteme selektif olanlar:** Oksifensiklimin, Piperidolat, Disiklomin, Disikloverin
  - o Endikasyon: Gastrointestinal sistem spazmları, İrritabl bağırsak sendromu, Diyare
- **Mideye selektif etki (M_1 blokörler):** Pirenzepin, Telenzepin o Endikasyon: Peptik ülser, Gastrit
- **Üriner sisteme selektif olanlar (M_3):** Darifenasin, Tolterodin (Detrusitol®), Fosoterodin, Solifenasin, Flavoksat, Oksibutinin (Uropan®), Propiverin, Trospium
  - o Endikasyon: Üriner inkontinans, Spastik mesane, Ürolojik cerrahi sonrası spazmlar

4. **Aşağıdakilerden hangisi taşıt tutmasına karşı kullanılan antimuskarinik bir ilaçtır?** (Ağustos 2017 Orijinal)

A) Metoklopramid
B) Nabilon
C) Hiyozin
D) Aprepitant
E) Ondansetron

Doğru cevap: C

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Gemi yolculuğuna çıkacak bir hastada bulantı yakınmalarını önlemeye yönelik antimuskarinik bir ilaç reçete edilecektir. Aşağıdakilerden hangisi doğru bir tercih olur? (Ağustos 2017 BENZERİ)

A) Ondansetron
B) Siklizin
C) Hiyozin
D) Aprepitant
E) Dronabinol

Doğru cevap: C

Antiemetik ilaçlar TUS'da sık soru alan bir başlıktır. Bunun nedeni hem hekimlik pratiğinde sık yazılan ilaçlar olması hem de değişik nedenlere bağlı olarak oluşan bulantı/kusmada (taşıt tutması-hareket hastalığı, sitotoksik ilacın yan etkisi, gebelik bulantısı gibi) farklı etki mekanizmaları olan ilaçların kullanılıyor olmasıdır. TUS'da her zaman soru kaynağı olan "etki mekanizması" başlığı için antiemetikler çok uygundur. Bu soru özelinde dikkat etmemiz gereken en önemli nokta ise, daha önce de TUS'da sorulmuş olan skopolamin isimli ilacın bu kez diğer adı olan "Hiyozin" adı ile sorulmuş olmasıdır.

Ondansetron, serotonin 5-HT3 antagonistidir. Sitotoksik ilaçla oluşan kusma en önemli endikasyonudur.

Siklizin, histamin H1 antagonistidir. Hareket hastalığında kullanılır.

Hiyozin (Skopolamin), taşıt tutmasına (hareket hastalığı) karşı kullanılan antimuskarinik bir ilaçtır.

Aprepitant, nörokinin reseptör antagonistidir. Sitotoksik ilaçla oluşan gecikmiş kusmada etkilidir.

Dronabinol, kannabinoid reseptör agonistidir. Sitotoksik ilaçla oluşan kusma en önemli endikasyonudur.

Aşağıdaki iki tabloda ilaçlar, endikasyonları ve etki mekanizmaları ile birlikte izlenebilir.

Antiemetik İlaçların Genel Sınıflandırılması

Anti-Emetik Sınıfı	Örnekler	En Etkili Olduğu Kusma Türü
5 HT_3 reseptör antagonistleri[a]	Ondansetron	Sitotoksik ilaçla oluşan kusma
Santral etkili dopamin reseptör antagonistleri	Metaklopramid[b] Prometazin[c]	Sitotoksik ilaçla oluşan kusma
Histamin H_1 reseptör antagonistleri	Siklizin	Vestibüler (hareket hastalığı)
Muskarinik reseptör antagonistleri	Hyosin (skopalamin)	Hareket hastalığı
Nörokinin reseptör antagonistleri	Aprepitant	Sitotoksik ilaçla oluşan kusma (gecikmiş kusma)
	Dronabinoli nabilon	Sitotoksik ilaçla oluşan kusma

[a]Kemoterapi ile oluşan bulantı ve kusma için en etkili ilaçlar 5HT3 reseptör antagonistleri ve metaklopramiddir. Tek ilaç olarak kullanımlarına ek olarak, etkinliği artırmak ve yan tesir sıklıgını azaltmak için sıklıkla diğer ilaçlarla kombine edilirler.

[b]5HT3 reseptörleri üzerinde de bir miktar periferik etkinliği vardır.

[c]Bir miktar antikolinerjik ve antihistaminik etkinliği vardır.

Antiemetik ilaçlar

5-HT-3 Reseptör Antagonistleri	Ondansetron, granisetron, tropisetron, dolasetron, polanosetron, ramosetron
Antipsikotik İlaçlar ve Türevleri (Dopamin 2 Reseptör Antagonistleri)	Proklorperazin, klorpromazin, flufenazin, droperidol, haloperidol, trımetobenzamid, perfenazin
Dopamin 2 Reseptör Antagonistleri	Domperidon, metoklopramid
Steroid preperatları	Deksametazon
Nörokinin-1 reseptör antagonisti	Aprebitant (Oral) / Fosaprebitant (iv)
Kanabinoidler (CB-1 reseptör agonistleri)	Nabilon. dronabinol **(aynı zamanda HIV'li hastalardaki anoreksi tedavisinde de kullanılırlar)**
**Antihistaminikler (H1 reseptör antagonizması)	Dimenhidrinat, difenhidramin, meklizin, siklizin, htdroksizin **Prometazin (D2 reseptör blokajı, daha güçlü)**
**Antikolinerjik ilaçlar (muskarinik reseptör antagonizması)	Skopolamin
Benzodiazepinler	Lorazepam, oksazepam

**: Vestibüler sistemi etkiledikleri için aynı zamanda hareket hastalığı tedavisinde de kullanılırlar.

5. **Oral olarak kullanıldığında yakın görme odaklamasında zorluğa yol açan aşağıdakilerden hangisidir?** (Eylül- 93)

A) Propantelin **B)** Propranolol
C) Betanekol **D)** Guanetidin
E) Atenolol

Doğru cevap: A

Parasepatolitik ilaçlar; midriyatik ve sikloplejik etkiye sahiptir. Propantelin spazm giderici olarak oral kullanılabilen bir preparattır ve parasempatolitiktir, gözde sikloplejі yapacağı için yakın görmeyi bozar.

Betanekol bir kolin esteridir. Paralitik ileus tedavisinde kullanılır.

Atenolol ve **propranolol** birer beta blokördür.

Midriazis Oluşturma Şekilleri

- Radial kasta kasılma ile elde edilebilir (Sempato**mimetik** etki)
- Sirküler (= sfinkter) kasta gevşeme ile elde edilebilir (Parasempato**litik** etki)
- Parasempatolitik etki silier kası gevşeteceği için, aynı zamanda siklopleji de gelişir

Otonom Sinir Sistemi

6.
I. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
II. Dar açılı glokom
III. Sinüs bradikardisi

Muskarinik reseptör antagonistleri yukarıdaki hastalıklardan hangilerinin tedavisinde kullanılabilir? (Nisan 2017 Orijinal)

A) Yalnız I
B) Yalnız II
C) Yalnız III
D) I ve III
E) II ve III

Doğru cevap: D

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

I. Astım
II. Dar açılı glokom
III. Kalp tepe atımı 45 / dakika olan hasta

Antikolinerjik ilaçlar yukarıdaki klinik durumların hangilerinin tedavisinde kullanılabilir? (Nisan 2017 BENZERİ)

A) Yalnız II
B) Yalnız I
C) II ve III
D) I ve III
E) Yalnız III

Doğru cevap: D

Bir önceki soruya çok benzer şekilde bu kez de muskarinik reseptör antagonistlerinin endikasyonları sorgulanmıştır ve çok alışıldık bir TUS sorusudur.

ANTİMUSKARİNİKLER: Etkileri, Endikasyonları, Kontrendikasyonları

Sirküler kas gevşer: Midriazis gelişir

- **Kontrendikasyon:** Dar açılı glokom
  - o Çünkü midriaziste trabeküler sistemin bulunduğu iridokorneal açı daralır. Dar açılı glokomu bulunan hastalarda açı bloğu ile glokom krizi oluşturmamak için, midriyatik ajanlar kullanılmamalıdır.
- **Endikasyon:** Oftalmolojide midriazis oluşturmak için, Fundus muayenesi için

Histamin libere etmesine bağlı damarlarda vazodilatasyon oluşturur: Ateş gelişir

- **Yan etki:** Hipotansiyon, Flushing
- **Kontrendikasyon:** Ateşli hastalık
  - o Özellikle pediatrik vakalarda febril konvülziyon riski düşünülmelidir

Akomodasyon felci (= Siklopleji) yapar: Yakına odaklanma bozulur

- **Endikasyon:** Akomodati f ezotropyada medikal tedavi

Peristaltizm inhibe olur: Konstipasyon gelişir

- **Endikasyon:** Fonksiyonel diyare, İshal ile giden iritabl bağırsak sendromu
- **Kontrendikasyon:** Mide ve bağırsak atonisi

Mesane detrüsöründe gevşeme, sfinkterinde kasılma gelişir: Miksiyon güçleşir

- **Endikasyon:** Spastik tip nörojenik mesane tedavisi, Enürezis noktürna
- **Kontrendikasyon:** Benign prostat hiperplazisi, Atonik mesane, Flask tip nörojenik mesane

Kalpte hızlanma (= Vagolizis): Taşikardi gelişir

- **Endikasyon:** Sinüs bradikardisi, Kalp durması, AV blok
- **Kontrendikasyon:** Taşikardi, Taşiaritmi, Kardiyak iskemi, Atrial fibrilasyon

Tükürük salgısında azalma: Ağızda kuruluk oluşur

- **Endikasyon:** Anestezi premedikasyonu, Siyalore
  - o Atropin intoksikasyonunda erken bulgu: Ağız kuruluğudur
- **Kontrendikasyon:** Kserotomi, Sjögren sendomu
- <u>**Ekrin**</u> ter bezleri, asetilkolin'in muskarinik reseptörü ile uyarıldığı için, atropin kullanılınca kişide cilt kuruluğu da gelişir. Ancak adrenerjik uyarıya sahip olan <u>**apokrin**</u> ter bezleri etkilenmez.

Akciğerlerde genişleme: Bronkodilatasyon oluşturur

- **Endikasyon:** Astım, KOAH tedavisi

Parasempatolik İlaçlar

Endikasyonları	Kontrendikasyonları
• Parkinson hastalığı • Hareket hastalığı • Oftalmolojik fundus muayenesi için • Üveit'de sineşi gelişimini engellemek için • Laringospazm • Astım, KOAH • Vazovagal atak • Diyare, Hipermotilite • İnkontinans • Hiperhidrozis • Hiperaktif karotik sinus refleksi	• Taşikardi þTaşiaritmi • Dar açılı glokom • Belign prostat hipertrofisi • İleus • Toksik megakolon • Sjögren sendromu

7. **Yeterli dozlarda atropin uygulanan bir kişide aşağıdakilerden hangisi <u>görülmez</u>?** (Eylül 2008)

A) Mide salgısında azalma
B) Bağırsak peristaltizminde artma
C) Ağızda kuruma
D) Vücut sıcaklığında artma
E) Terlemede azalma

Doğru cevap: B

Soru parasempatomimetik ilaçların prototipi olan atropin ile otonom sinir sisteminin mekanizmasını sorgulamaktadır. Atropin peristaltizmi inhibe eder. Ayrıntılı bilgi için bir önceki sorunun açıklamasını inceleyiniz.

8. **İntravenöz asetilkolin enjeksiyonunun oluşturduğu aşağıdaki etkilerden hangisi atropin tarafından önlenmez?** (Eylül 2006)

A) Miyozis
B) Bradikardi
C) Çizgili kaslarda fasikülasyonlar
D) Salya artışı
E) Bağırsak hareketlerinde artış

Doğru cevap: C

Atropin, nonselektif antimuskarinik ilaçtır. Soru muskarinik olmayan etkiyi sorgulamaktadır. Nöromusküler kavşaktaki asetilkolin reseptörleri nikotinik tiptedir. Dolayısıyla atropin ile bloke olmaz. Yani atropine çizgili kas fasikülasyonlarını önlemez.

Parasempatolitikler ile İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Atropin intoksikasyonunda neostigmin ile geri döndürülemeyen bulgu aşağıdakilerden hangisidir...** Deliryum
2. **Tropikamid'in topikal oküler kullanımı aşağıdakilerden hangisine neden olur...** İris sfinkter kasında gevşeme
3. **Elli yaşında obez ve sarışın kadın hasta, akşam yemeği sonrası sağ üst kadranda kolik tarzda ağrı şikayeti ile acil servise başvuruyor. Bu hastanın tedavisinde aaşağıdakilerden hangisi daha uygun bir seçenektir...** Hyosin N butil bromür
4. **Darifenasin özellikle aşağıdaki etkilerden hangisini oluşturması için kliniklerde kullanılır...** Mesane detrüsör kasında gevşeme
5. **Aşağıdakilerden hangisi mesane detrüsör kasını sırasıyla kasan ve gevşeten reseptörlerdir...** Muskarinik3, beta3
6. **Santral etkili antikolinerjik ilaçlar kimlerdir...** Atropin, Antihistaminikler (difenhidramin...), Biperiden, benztropin, triheksifenidil, antipsikotikler (klozapin, klorpromazin...), antidepresanlar (özellikle trisiklik antidepresanlar)
7. **Üriner sistemi gevşetme amacıyla kullanılan oksibutinin etki mekanizması aşağıdakilerden hangisidir...** Muskarinik reseptör antagonizması
8. **Atropin akomodatif ezotropiyada kullanılabilir.**
9. **Urge inkontinans ve spastik mesane gibi hastalıklar da kullanılan üriner sisteme selektif antimuskarinik ilaçlar nelerdir...** Darifenasin, Tolterodin, Fesoterodin ve Solifenasin
10. **Parasempatolitik ilaçlar içinde kuvaterner amin türevleri (propantelin...) olanlar diğerlerinden farklı olarak nikotinik reseptörleride bloke ederler ve buna bağlı olarak nöromusküler blokaj ve sempatolitik yan etkiler oluşturabilirler.**

SEMPATOMİMETİKLER

1. **Etki spektrumu bakımından adrenaline benzeyen; ancak sempatomimetik etkileri adrenalinden daha zayıf olan ilaç aşağıdakilerden hangisidir?** (Eylül 2001)

A) Efedrin
B) Psödoefedrin
C) Formoterol
D) Albuterol
E) Terbutalin

Doğru cevap: A

Seçenekler içinde adrenalin gibi; alfa ve beta adrenerjik etkisi belirgin ve benzer olan tek ilaç efedrindir.

ETKİ KALIBINA GÖRE SEMPATOMİMETİKLER

- Noradrenalin= Alfa agonist etkisi belirgindir ($\alpha >> \beta$)
  - o Etki kalıbı noradrenaline benzeyen: enilefrin, Psödoefedrin, MIdodrin
- İsoproterenol= Beta agonist etkisi belirgindir ($\beta >> \alpha$)
- Adrenalin= Alfa & Beta agonist etkiyi benzer düzeyde oluşturur ($\alpha 1 = \alpha 2$, $\beta 1 = \beta 2$)
  - o Etki kalıbı adrenaline benzeyen: Efedrin

2. **Aşağıdakilerden hangisi deri vasküler rezistansı, kalp atım hızı ve gücünde artmaya neden olur?** (Ağustos 2017 Orijinal)

A) Dopamin
B) Klonidin
C) Fenilefrin
D) Epinefrin
E) İzoproterenol

Doğru cevap: D

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Adrenalinin etkileri ile ilgili olarak aşağıdakilerden hangisi yanlıştır? (Ağustos 2017 BENZERİ)

A) Kalp atım hızında artış
B) Kutanöz kan akımını azaltır
C) Deri vasküler rezistansında düşme
D) Koroner kan akımında artış
E) Sistolik kan basıncını artırır

Doğru cevap: C

Sempatomimetikler içerinde yer alan endojen katekolaminlerin (epinefrin, norepinefrin, dopamin) etkileri, hem uyardıkları reseptörlerin farklı olması nedeniyle, hem de bazı dokuların sadece belli reseptörleri yoğun olarak içermeleri nedeni ile değişebilmektedir. Bu nedenle hem reseptörlerin doku dağılımı, hem de katekolaminlerin hangi reseptörleri aktive ettiği bilinmelidir. Bu soruda da epinefrinin (adrenalinin) alfa ve beta reseptörleri birlikte uyardığının ve buna göre kardiyovasküler sistem üzerinde hangi reseptör üzerinden (alfa/beta) nasıl etkiler oluşturduğunun bilinmesi beklenmektedir.

Katekolaminlerin etkilerine aracılık eden reseptörler **α, β** adrenerjik reseptörler ve damar düz kasındaki **dopamin D1** reseptörleridir. Topluca göz atacak olursak reseptör seçicilikleri aşağıdaki gibidir.

Katekolaminlerin etki gösterdiği reseptörler

- *Adrenalin.................α ve β ($\alpha_1 = \alpha_2$, $\beta_1 = \beta_2$)
- *Noradrenalin ....α ve β_{1-3} ($\alpha_1 = \alpha_2$, $\beta_3 > \beta_1 >> \beta_2$)
- *Dopamin..................$D_1 = D_2 > \beta_1 > \alpha$
- İzoproterenol.............β ($\beta_1 = \beta_2 = \beta_3 >>> \alpha$)
- Dobutamin ....β_1
- Fenoldopam...............D_1
- Etilnoradrenalin..........β_1
- Dipiverfin..................β

Katekolaminlerin kardiyovasküler sistem üzerine olan etkileri aşağıda verilmiştir.

Katekolaminlerin kan basıncı ve kalp hızı etkileri

Noradrenalin	Sistol ↑ - Diastol ↑	Bradikardi
Adrenalin	Sistol ↑ - Diastol ↓	Taşikardi
İzoproterenol	Sistol ↑ - Diastol ↓	Taşikardi

Katekolaminlerin kan akımı üzerine etkileri

	Adrenalin	NA	İzoproterenol	Dopamin
Total periferik direnç	↓↑	↑↑	↓↓	↑↓
Ortalama kan basıncı	↑↓	↑↑	↓↓	↑↓
Koroner kan akımı	↑↑	↑	↑	↑
Renal kan akımı	↓	↓	↓↑	↑↑
Serebral kan akımı	↑	0 / ↓		
Kas kan akımı	↑↑	0 / ↓		
Kutanöz kan akımı	↓↓	↓↓		
Splanknik kan akımı	↑↑	0 / ↑		
Aritmojen etki	↑↑	↑↑		
Respirasyon	↑	↑		

Deri vasküler rezistansı, kalp atım hızı ve gücünde artmaya neden olan bir ajanın hem alfaları hem de betaları uyarıyor olması gerekecektir. Buna en uygun ajan epinefrindir.

Epinefrin (Adrenalin): α veya β egemenliğine göre ya vazokonstriksiyon ya da vazodilatasyon yapar. Deri vasküler yatakta hakim olan reseptör alfa olduğundan vazokonstriksiyon yapar ve deri vasküler rezsitansında azalma değil artmaya neden olur. Kalp atım hızı ve gücünde de beta reseptörler üzerinden olan etkisi ile artmaya neden olur. Koronerlerde beta hakimiyeti olduğundan kan akımını artırır. Renal kan akımında ise vazokonstriksiyona bağlı azalmaya neden olur.

Dopamin, D1 reseptörleri üzerinden renal, mezenterik, koroner vazodilatasyon yapar. Yüksek derişimde kalpteki beta-1'leri ve damarlardaki alfa reseptörleri de uyarır.

Klonidin, alfa-2 adrenerjik reseptörler için agonisttir. Santral sinir sisteminde vazomotor merkezdeki presinaptik alfa-2 reseptörleri uyararak sempatolitik etki oluşturur (Endojen nörotransmiter noradrenalin salıverilmesine engel olarak).

Fenilefrin, alfa-1 reseptörlerin agonistidir ve kardiyak beta reseptörerl üzerine etkili değildir.

İzoproterenol ise beta reseptörler için agonisttir.

3. **Kokainin etki mekanizması aşağıdakilerden hangisidir?** (Nisan - 91)

   A) Enkefalin **B)** Adrenerjik
   C) NMDA blokajı **D)** GABAminerjik
   E) Opioiderjik

Doğru cevap: B

Kokain lokal anestezik olarak da kullanılmış, bağımlılık yapma potansiyeli yüksek bir sempatomimetik ve uyarıcı etkili ilaçtır. Noradrenalin reuptake'ini inhibe ederek etkili olur. Adrenerjik etki böylelikle artmış olur.

NORADRENALİN (NA) GERİALIMI

Norepinefrin; iki yere reuptake edilebilir.

- Presinaptik nörona (= Nöronal Uptake= Uptake-1)
  - Blokörleri: Trisiklik antidepresanlar, Kokain, Amfetaminler
- Vasküler endotele (= Ekstranöronal Uptake= Uptake-2)
  - Blokörleri: Estrojen, Glukokortikoidler, Minarelokortikoidler

4. **Noradrenalinin uygulanış şekli aşağıdakilerden hangisidir?** (Nisan - 88)

   A) İntramusküler **B)** Subkütan
   C) Rektal **D)** İntravenöz
   E) Oral

Doğru cevap: D

Noradrenalin, vazokonstriktör özelliği nedeniyle intravenöz infüzyon şeklinde kullanılır. Ağız ve rektal yolla kullanıldığında etkisizdir. Cilt altına kaçması halinde ciltte nekroz, dökülme ve ülserasyona yol açar. Bundan dolayı cilt altına veya kas içine injeksiyon yoluyla kullanılmaz.

5. Deride vazokonstriksiyon, kalpte pozitif inotropik ve kronotropik etki oluşturan madde; aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan - 91)

A) Adrenalin
B) Noradrenalin
C) İzoprenalin
D) Propranolol
E) Atropin

Doğru cevap: A

Deride vazokonstriksiyon için alfa agonist, kalpte pozitif inotropi ve kronotropi için beta agonist etkinlik gerekir. Etki kalıbı alfa + beta olan adrenalindir.

Sempatomimetiklerin Etki Kalıpları

- Adrenalin = Alfa + Beta
- Noradrenalin = Alfa
- İzoproterenol = Beta

Propranolol, beta blokördür.

Atropin, muskarinik reseptör blokörüdür.

6. Aşağıdakilerden hangisi fenilefrin alfa1 adrenerjik reseptörler üzerinden oluşturduğu direkt etkilerden biri değildir? (Eylül 2013 Orijinal)

A) Venöz kapasitansın azalması
B) Midriyazis
C) Periferik arteriyel direnç artışı
D) Bradikardi
E) Pozitif inotropi

Doğru cevap: D

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Aşağıakilerden hangisi alfa1 adrenerjik reseptör agonistlerinin oluşturduğu indirekt etkilerden biridir? (Eylül 2013 BENZERİ)

A) Sfinkter tonusunda artış
B) Midriyazis
C) Vazokonstriksiyon
D) Kalp hızında azalma
E) Kalp kontraktilitesinde artış

Doğru cevap: D

Sınavın mekanizma bilgisi gerektiren sorularından birisi.

Alfa1 agonist etkisi belirgin olan ilaçlar (norepinefrin, fenileferin...) indirekt etki ile bradikardiye neden olur. Kalbin kontraktilesinde primer görevli reseptör beta$_1$'dir, ancak az da olsa alfa$_1$'in de rolü vardır.

Fenilefrin etki kalıbı olarak noradrenaline benzeyen alfa1 adrenerjik reseptör agonisti sempatomimetik amindir. Oral ve iv yolla kullanılır. Kan basıncını yükseltirken refleks olarak bradikardi yapar.

Kullanım Endikasyonları arasında; Hipotansiyon, nazal dekonjesyon tedavileri ve gözde midriazis oluşturmak için kullanım sayılabilir.

Fenilefrin alfa$_1$ adrenerjik reseptörleri uyararak damarlarda, direnç artışı ve gözde midriyazis oluşumuna neden olur. Kalpte alfa$_1$ adrenerjik reseptörü uyararak kontraktiliteyi de arttırdığı bilinmektedir. Fenilefrin noradrenalin benzeri etkiyle Bezold Jarish vagal uyarısıyla indirek etkiyle bradikardi oluşturur.

Katekolamin Reseptörlerinin Lokalizasyonu ve Oluşturduğu Etkiler

RESEPTÖR	ORGAN	ETKİ
α_1	Damar Göz radial kas (pupil dilatatör kas) Prostat Kalp Dalak kapsülü	Kontraksiyon Kontraksiyon → Midriazis (pupil dilatasyonu) Kontraksiyon Kontraksiyon kuvvetinde artma ve aritmi Kontraksiyon
α_2	Damar Trombositler Pankreas (3 adacıkları Yağ dokusu	Kontraksiyon Agregasyon Insulin salınımı azalışı Glukagon salınımı azalışı
β_1	Kalp Jukstaglomerül hücreleri	+inotropi, +kronotropi, +dromotropi Renin salınımında artış
β_2	Kalp Damar, bronş, intestinal, genitoüriner düz kaslar Karaciğer İskelet kası Dalak kapsülü	+inotropi, +kronotropi, +dromotropi Düz kas gevşemesi Glikojenoliz, glikoneogenez Potasyum uptake artışı (hipokalemi) Kontraktilite artışı İnsülin ve glukagon salınım artışı Kontraksiyon artışı Gevşeme
β_3	Yağ dokusu	Lipoliz aktivasyonu
Dopamin 1 (D1)	Düz kas	Renal damarlarda dilatasyon
Dopamin 2 (D2)	Sinir uçları	Nörotransmitter salınımının modulasyonu

7. Beta$_2$ adrenerjik reseptörlerin uyarılması ile aşağıdakilerden hangisi oluşmaz? (Nisan - 2006)

A) Vasküler düz kaslarda gevşeme
B) Karaciğerde glikojenolizin aktivasyonu
C) Kalpte pozitif inotropi, pozitif kronotropi
D) Uterus kasında gevşeme
E) Böbreklerden renin salgılanması

Doğru cevap: E

Renin salınımı sadece beta$_1$ reseptörleri ile olur. Diğer şıklardaki etkiler beta2 reseptörlerinin uyarılmasıyla gerçekleşir. Kalpte yaygın olan Beta reseptörü beta$_1$ reseptörüdür. Bunun yanında beta$_2$ reseptörleri de kalpte mevcuttur. Uyarılmaları sonucu pozitif inotropik ve kronotropik etki oluştururlar. Detaylı bilgi için; bir önceki sorunun açıklamasını inceleyiniz.

8. Aşağıdaki ilaçlardan hangisi, detrusor düz kasını gevşeterek mesane kapasitesini arttıran ve aşırı aktif mesanenin tedavisinde kullanılan bir β_3 adrenarjik reseptör agonistidir? (Nisan 2017 Orijinal)

A) Vareniklin **B)** Mipomersan
C) Armodafinil **D)** Olodaterol
E) Mirabegron

Doğru cevap: E

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Aşağıdaki ilaç çiftlerinden hangisi urge inkontinans tedavisinde kullanılır?** (Nisan 2017 BENZERİ)
>
> A) Sitisin - Atorvastatin B) Rosuvastatin - Bambuterol
> C) Modafinil - Bupropıyon D) İndakaterol - Trospiyum
> E) Mirabegron - Darifenasin
>
> ***Doğru cevap: E***

Otonom sinir sistemi başlığı altında ele alabileceğimiz, aşırı aktif mesanenin tedavisinde kullanılan, yeni ve daha önce sorulmamış ilaçlardan biri sorulmuştur. Aşırı aktif mesanenin tedavisinde muskarinik M3 antagonistler (oksibutinin, trospium, darifenasin, solifenasin, tolterodin, fesoterodin) ya da β3 adrenarjik reseptör agonisti mirabegron kullanılır.

Diğer seçeneklere göz atacak olursak;

Vareniklin, nikotinik reseptör agonistidir ve sigara bağımlılığında kullanılır.

Mipomersen, Apo B100 sentezini baskılayan antisense oligonükleotiddir. Homozigot ailesel hiperkolesterolemi tedavisinde kullanılır. Lipoprotein (a) ve LDL'yi azaltır.

Armodafinil ya da modafinil, narkolepsi tedavisinde kullanılır. Etki mekanizması çok açık olmamakla beraber amfetamine benzer şekilde sempatomimetiktir.

Olodaterol, ultra uzun etkili beta 2 reseptör agonistidir. Astım, KOAH ilacıdır. Grubun diğer üyeleri indakaterol, bambuterol, vilanterol.

Mirabegron, β_3 adrenarjik reseptör agonistidir.

Bupropıyon, atipik antidepresandır ve sigara bağımlılığı tedavisinde kullanılır.

Rosuvastatin ve atorvastatin, Hiperkolesterolemi tedavisinde kullanılır, HMG Coa Redüktaz enzim inhibitörüdür. LDL'yi en fazla azaltan ilaçlardandır.

9. Aşağıdakilerden hangisinde sempatik sistem beta2 adrenerjik stimülasyonun net etkisini gevşeme şeklinde gösterir? (Nisan - 97)

A) Cilt damarı **B)** Splenik bölge damarı
C) İris radial kası **D)** Mukoza damarları
E) İskelet kası damarları

Doğru cevap: E

$Beta_2$ adrenerjik reseptörler en önemlisi bronş ve damar düz kasları olmak üzere diğer yerlerde de bulunur. $Beta_2$ reseptörlerin uyarılması iskelet kaslarında arterlerin dilatasyonuna neden olur.

SEMPATİK ETKİLER
(= Bir Savaşçının Özelllikleri)

- **Kalbi hızlı ve güçlü kasılır** (= Pozitif inotropi ve pozitif kronotropi): $Beta_1$ (Pozitif inotropik etkiye $alfa_1$ reseptörün de katkısı vardır)
- **Oksijene ihtiyaç vardır** (= Bronş etrafındaki düz kasların gevşemesiyle bronkodilatasyon): $Beta_2$
- **Gözleri fal taşı gibi açılmıştır, çevreden gelebilecek saldırılara karşı görme alanı, midriazis ile genişlemiştir** (= Radial kasın kasılmasıyla midriyazis): $Alfa_1$
- **Görüşü uzağa odaklanmıştır**
  - o Midriazis ve siliyer kasta gevşeme ($Beta_2$)
- **Aköz hümör göz önünü sürekli temizlemeye çalışır** (= Aköz sürkülasyonunda artış vardır)
  - o Aköz üretiminde artış için damarlarda gevşeme gerekir: $Beta_2$
  - o Aköz drenajında artış için trabeküler akımı arttırmak gerekir: $Alfa_2$
- **İskelet kaslarına giden kan artmıştır** (= Damar düz kaslarının gevşemesi ile vazodilatasyon gelişir): $Beta_2$ (İstisnai bazı yerlerde muskarinik reseptörler bulunabilir)
- **Sistemik kan basıncı artmıştır**
  - o Damar düz kasları kasılır, vazokonstriksiyon gelişir: $Alfa_1$
  - o Renin ve ADH sekresyonu artar: $Beta_1$
  - o Kalp hızı artar: $Beta_1$
  - o Kalbin kasılma gücü artar: $Beta_1$, $Alfa_1$
  - o Dalak kapsülü kasılır: $Alfa_1$
- **Koroner damarları gevşemiştir:** $Beta_2$, Dopamin D_1
- **Böbrek de kan basıncını arttırmaya çalışır** (= Renin salımı artar): $Beta_1$
- **Enerjiye ihtiyaç vardır**
  - o **Trigliserit üretimi artmıştır (= Lipoliz uyarılır):** $Beta_3$ (& kısmen $beta_1$)
  - o **Karaciğerde glukoz üretimi artmıştır (= Glukoneogenez, glikojenoliz hızlanır):** $Beta_2$
  - o **Pankreas kan şekerini yükseltmeye çalışır (= Glukagon salımı artar):** $Beta_2$
  - o Kan şekerinin artmasına kısmen alfa reseptörler de katkı sağlar
- **Tüyleri diken dikendir** (= Kıl diplerindeki düz kasların kasılmasıyla piloereksiyon gelişir): $Alfa_1$
- **Amaç ile uyuşmayan yerlere giden kan akımı kısıtlanmıştır, yüzü ve benzi soluklaşmıştır**
  - o **Cilt ve mukozaya gider damarlarda kasılma gelişir:** $Alfa_1$
- **Soğuk soğuk terlemeye başlamıştır.**
  - o Ter üretimi artar, cilt kan akımı azaldığı için terleme soğuktur

- **Miksiyona veya defekasyonu düşünecek vakit değildir**
  - o Mesane sfinterinde ve trigonunda, anal sfinkterlerde kasılma gelişir: $Alfa_1$ o Mesane detrüsöründe ve bağırsaklarda gevşeme gelişir: $Beta_2$, $Beta_3$
  - o Miksiyon ve defekasyon inhibe edilir o Visseral damarlar kasılır: $Alfa_1$
  - o Sekresyonlar inhibe olur: $Alfa_2$
- **Doğumu düşünecek vakit değildir**
  - o Uterusta gevşeme gelişir: $Beta_2$
  - o Gebelerde uterusta kasılma gelişebilir: $Alfa_1$
  - o Uterusta; gebeliğin erken döneminde baskın olan reseptör $beta_2$'dir. Ancak son trimester'da $alfa_1$ hakimiyet vardır. Bu nedenle son trimesterde stres uterusun kasılmasına neden olabilir.
- **Sinirden elleri titreyebilir:** $Beta_2$ (stimülan otoreseptör olabildiği için)
- **İnflamasyon baskılanmıştır**
  - o Adrenal korteks stimülasyonu: ACTH
    - ▪ Dolaylı bir şekilde steroid sentezinde artış gelişir
  - o Mast hücrelerde histamin sekresyonunun inhibisyonu: $Beta_2$
- **Kafa içi basıncı düşmüştür**
  - o Serebral damarlar kasılır: $Alfa_1$
- **Melatonin sentezi artar:** Beta
- **Termogenesis gelişir:** Alfa, Beta
- **Ciltte lokal sekresyon artar (Erkek):** $Alfa_1$
- **Hücre içine K^+ uptake'i artar:** $Beta_2$
- **Ejekülasyon gelişebilir**
  - o **Vas deferens etrafındaki düz kaslar kasılır:** $Alfa_1$

10. Aşağıdakilerden hangisi izoproterenolün etkisi <u>olamaz</u>? (Eylül - 98)

A) Uterusun gevşemesi
B) Bronkodilatasyon
C) Kalbin yavaşlaması
D) Kan şekerinin yükselmesi
E) Kalp kasılma gücünün artması

Doğru cevap: C

İzoproterenol direkt etkili sentetik bir katekolamindir. Beta1 ve beta2 reseptörlerini güçlü olarak uyarıcı etkisi vardır. Beta agonist etki kalbi hızlandırır.

İZOPROTERENOLUN ETKİLERİ

Kardiyovasküler Sistem

* (+) inotropik etki, koroner kan akımını artırır
* (+) kronotropik etki, sistolik kan basıncını artırır, diyastolik kan basıncını düşürür
* İskelet kası damarlarında dilatasyon (?2)

Pulmoner Sistem

* Bronkodilatasyon

Diğer Etkileri

* Kan şekeri yükselmesi
* Lipoliz

11. Aşağıdakilerden hangisinde adrenalin kullanımı kontrendike <u>değildir</u>? (Nisan - 92)

A) Dar açılı glokom **B)** Ventriküler taşiaritmiler
C) Miksödem **D)** Hipertiroidizm
E) Hipertansiyon

Doğru cevap: C

Hipotiroidizmin erişkin tipine miksödem denir. Misödemde adrenalin kullanılmasının bir sakıncası yoktur.

Adrenalinin Kontrendikasyonları

1- Koroner kalp hastalığı (Anjina ve MI)
2- Konjestif kalp yetersizliği
3- Hipertiroidizm ve hipertansiyon
4- Taşiaritmiler
5- Halojenli hidrokarbon genel anestezisi
6- Dar açılı glokom,

12. Aşağıdakilerden hangisi kan-beyin bariyerini <u>aşamaz</u>? (Nisan - 92)

A) Rezerpin **B)** Noradrenalin
C) Atropin **D)** Skopolamin
E) Oksotremorin

Doğru cevap: B

Sempatomimetiklerden; adrenalin, noradrenalin, izoproterenol ve dobutaminin santral sinir sistemine direkt etkisi yoktur. Kan beyin bariyerini aşamazlar. Ama periferdeki etkileri sonucu indirekt etkileri oluşur. (tremor, huzursuzluk, anksiyete ve korku)

13. Aşağıdakilerden hangisi siklopleji <u>yapmaksızın</u> midriyazis oluşturur? (Eylül - 99)

A) Atropin **B)** Homatropin
C) Siklopentolat **D)** Fenilefrin
E) Tropikamid

Doğru cevap: D

Soru midriyazis sağlama şekilleri arasındaki farkı sorgulamaktadır. Parasempatolitik ilaçlar siliyer kası da gevşettikleri için siklоplejiye (= akomodasyon felcine) neden olabilirler. Sempatomimetik ilaçlar ise silyer kası etkilemedikleri için siklоplejiye neden olmazlar.

Midriazis Oluşturma Şekilleri

- Radial kasta kasılma ile elde edilebilir (Sempato**mimetik** etki)
  - o Fenilefrin

- Sirküler (= sfinkter) kasta gevşeme ile elde edilebilir (Parasempato**litik** etki)
  - o Atropin, Homatropin, Siklopentolat, Tropikamid
- Parasempatolitik etki silier kası gevşeteceği için, aynı zamanda sikloplеji de gelişir.

Parasempatik aktivite sirküler kası kasarak miyozis oluşturur

Sempatik aktivite radial kası kasarak miyozis oluşturur

İntraoküler Kaslar

14. Aşağıdakilerden hangisi noradrenalin reuptake'ini (geri alımını) inhibe <u>etmez</u>? (Eylül - 2001)

A) Kokain
B) Desipramin
C) İmipramin
D) Guanetidin
E) Nortriptilin

Doğru cevap: D

Guanetidin bir yalancı nörotransmitterdir. Hipertansiyon tedavisinde kullanılır. Adrenerjik nöronları bloke eder.

Trisiklik antidepresanlar (imipramin, desipamin, nortriptilin) ,kokain ve amfetamin nöronal uptake (uptake-1)'ı inhibe eder.

Noradrenalin'in Nöronal Reuptake'i

Nörona reuptake edilen noradrenalinin tekrar salınabilmesi için iki kapıdan geçmesi gerekir

1. **Sitoplazmik amin kapısı**
   - Bu kapının blokajı sinaptik aralıkta nörotransmitter miktarını: Arttırır
   - Bunu yapan ilaçlar: Trisiklik antidepresanlar , Kokain, Amfetaminler
   - Bu da, indirekt olarak sempatik aktivitenin artmasına neden olurlar
2. **Veziküler amin kapısı**
   - Bu kapının blokajı sinaptik aralıkta nörotransmiter miktarını: Azaltır
   - Bunu yapan ilaç: Rezerpin
   - Bu da indirekt olarak sempatik aktivitenin azalmasına neden olur.

İnravenöz yoldan verilen noradrenalin, adrenalin ve izoproterenol'ün insandaki etkileri

15. Aşağıdakilerden hangisi adrenalin ve noradrenalin verilen kişilerde aynı yönde etkilenir? (Nisan - 2003)

A) Çizgili kas kan akımı
B) Total periferik rezistans
C) Kalp hızı
D) Koroner kan akımı
E) Serebral kan akımı

Doğru cevap: D

Soru etki kalıbı farklı olan iki katekolamini kıyaslamamızı istiyor.

Aşağıdaki tabloda da görüldüğü üzere tüm katekolaminler kroner kan akımını artırır.

KATEKOLAMİNLER

- Hidrofilik yapıdadırlar
- Oral yoldan kullanılmazlar, parenteral uygulanırlar

"Katekolaminlerin etkileri" başlıklı tabloya bakınız.

Etki kalıbına göre sempatomimetikler
- **Noradrenalin=** Alfa agonist etkisi belirgindir ($\alpha \gg \beta$)
- **İsoproterenol=** Beta agonist etkisi belirgindir ($\beta \gg \alpha$)
- **Adrenalin=** Alfa & Beta agonist etkiyi benzer düzeyde oluşturur ($\alpha_1 = \alpha_2$, $\beta_1 = \beta_2$)

Katekolaminlerin etkileri

	Adrenalin	Noradrenalin	İzoproterenol	Dopamin
Total periferik direnç	↓↑	↑↑	↓↓	↑↓
Ortalama kan basıncı	↑↓	↑↑	↓↓	↑↓
Koroner kan akımı	↑↑	↑	↑	↑
Renal kan akımı	↓	↓	↓	↑↑

Katekolaminlerin kardiyovasküler sistem üzerine etkileri		
Noradrenalin	Sistol ↑ - Diastol ↑	Bradikardi
Adrenalin	Sistol ↑ - Diastol ↓	Taşikardi
İzoproterenol	Sistol ↑ - Diastol ↓	Taşikardi

16. Aşağıdaki sempatomimetik ilaçlardan hangisi sinir uçlarından biyojenik aminlerin salıverilmesine ve santral sinir sisteminde stimülasyona neden olur? (Eylül 2004)

A) Fenilefrin
B) Amfetamin
C) Oksimetazolin
D) Klonidin
E) Terbutalin

Doğru cevap: B

Soru dolaylı yoldan santral sinir sistemine etki eden indirekt etkili sempatomimetiği sorguluyor. Aşağıdaki tablo da da görüldüğü üzere amfetamin ve tiramin salınımı artıran indirect etkili sempatomimetik ilaçlardır.

"Sempatomimetik Etkiyi Arttıran İlaçlar" başlıklı şekile bakınız.

17. Aşağıdakilerden hangisi sempatomimetik etkinlik gösterdiği için nazal dekonjestan olarak kullanılan ilaçlardan biri değildir? (Eylül - 2006)

A) Adrenalin
B) Psödoefedrin
C) Fenilefrin
D) Oksimetozolin
E) Terbutalin

Doğru cevap: E

Alfa agonist etki ile burun mukozasında vazokonstriksiyon sağlanarak ödem ve konjesyon tedavi edilebilir. Terbutalin beta2 agonisttir, preterm eylem tedavisinde uterusu gevşetmek için kullanılır. Alfa reseptörler üzerinde etkisi olmadığı için dekonjestan olarak kullanılmaz.

NAZAL KONJESYON TEDAVİSİ

- Nazal mukoza damarlarını kasanlar kullanılır (Alfa$_1$ agonist etkiden faydalanılır)
- Lokal etkililer: Ksilometazolin, Oksimetazolin, İndanozolin, Siklopentamin, Tuaminoheptan, Metilheksamin, Propilheksedrin
- Sistemik etkililer: Psödoefedrin, Fenilpropalamin
- Hem sistemik hem de lokal kullanılanlar: Efedrin, Fenilefrin

18. Aşağıdakilerden hangisi sempatomimetik ilaçların endikasyonlarından biri değildir? (Nisan - 2008)

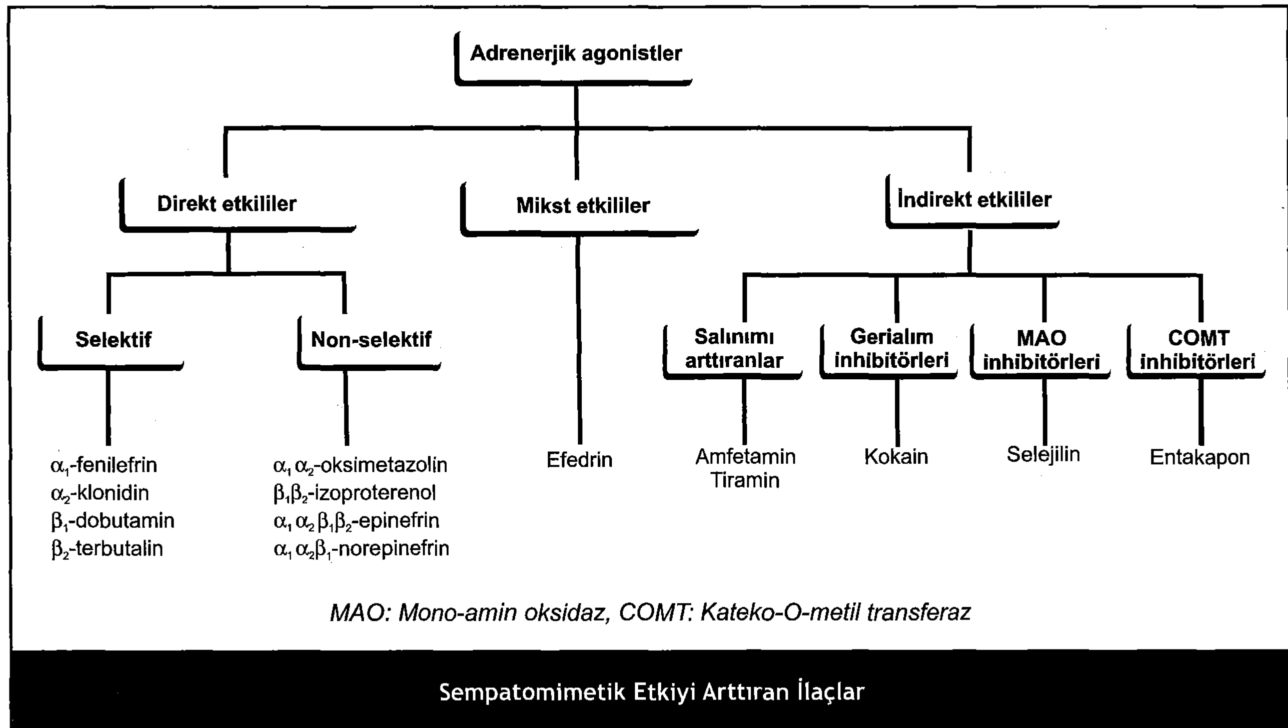
A) Doğum eylemini hızlandırmak
B) Bölgesel kan akımını azaltmak
C) Bronşiyal astım
D) Kalp yetmezliği
E) Midriyazis oluşturmak

Doğru cevap: A

Sempatik sistem uterusu beta2 reseptör ile gevşetir. Sempatomimetikler (beta2 agonistler); doğum eylemini hızlandırmak için değil, engellemek için kullanılabilir.

SEMPATOMİMETİKLERİN ENDİKASYONLARI

- **Şok, Hipotansiyon**
  - Pozitif inotropikler (Beta$_1$ agonistler): Dopamin,



MAO: Mono-amin oksidaz, COMT: Kateko-O-metil transferaz

Sempatomimetik Etkiyi Arttıran İlaçlar

Dobutamin, Ksamaterol, Prenalterol, Denopamin, Butopamin, İbopamin

- o Vazokonstriktifler (Alfa$_1$ agonistler): Fenilefrin, Metaraminol, Mefentermin, Midodrin, Efedrin, Epinefrin, Metoksamin, Doksidopa
- o Kronik ortostatik hipotansiyon tedavisinde alfa$_1$ agonistler tercih edilir

- **Konjensif / Dekompanse kalp yetmezliği**
  - o Pozitif inotropikler (Beta$_1$ agonist)= Dopamin, Dobutamin, Prenalterol, Ksamaterol, İbopamin, Butopamin, Denopamin
  - o Dobutamin, kliniklerde ayrıca kardiyak stres test oluşturmak için de kullanılır.
- **Kardiyak arrest, Asistol**
  - o Atım oluşturmak veya kalbi hızlandırmak için kullanılabilirler
  - o Kardiyak stres test oluşturmak için kullanılan: Dobutamin
- **AV blok**
  - o Kalpte iletiyi hızlandıranlar (Beta$_1$ agonistler)= Prenalterol, Ksamoterol
- **Aritmi**
  - o Supraventriküler taşikardi ve hipotansiyonu olan hastalarda, vazokontriktif etki ile kan basıncını arttırarak vagal tonu arttırmak için kullanılabilirler (Bezold-Jarisch etkisi oluşturarak)
- **Cerrahide lokal kanama kontrolünü sağlamak için**
  - o Vazokonstriktif etkili ajanlar kullanılır
- **Lokal anesteziklerin etkisini arttırmak ve yan etkilerini azaltmak için kullanılırlar**
  - o Enjeksiyon bölgesinde damarları kasmak için: Alfa$_1$ agonist etkili olanlar kullanılır
- **Anaflaksi, Akut allerjik reaksiyonlar**
  - o **Bronkospazmı çözmek için beta etki,** müköz mebran konjesyonunu ve hipotansiyonu önlemek için alfa etki gerekir, bu nedenlerle tercih edilen ilaç: Adrenalin'dir
- **Nazal konjesyon**
  - o Nazal mukoza damarlarını kasanlar kullanılır (Alfa$_1$ agonist etkiden faydalanılır)
  - o **Lokal etkililer:** Ksilometazolin, Oksimetazolin, İndanozolin, Siklopentamin, Tuaminoheptan, Metilheksamin, Propilheksedrin
  - o **Sistemik etkililer:** Psödoefedrin, Fenilpropalamin
  - o Hem sistemik hem de lokal kullanılanlar: Efedrin, Fenilefrin
- **Narkolepsi ilişkili sendromlar & Dikkat eksikliği**
  - o Santral sinir sistemini uyarmak için indirekt etkili sempatomimetikler kullanılır
  - o Amfetamin türevleri (Modafinil, Adrafinil, Metilfenidat)
- **Obezitede kilo vermek için**
  - o Bazal metabolizmayı arttırıp iştahı azaltarak etki ederler
- **Dikkat eksikliği ve hiperaktivite sendromu**
  - o Amfetamin türevleri kullanılır: Metilfenidat, Deksmetilfenidat
- **Doping etkisi oluşturmak için**
  - o Atletik performansı arttırmak için özellikle kullanılan: Efedrin, Amfetaminler
- **Horner sendrom tanısında:** Hidroksiamfetamin
  - o Horner periferik sempatolitik bulguları olan bir sendromdur
  - o Hidrofilik yapıdadır, santrale geçmez periferik etkilidir, psikostimülan etkisi kısıtlıdır
- **Ailesel akdeniz ateşi (FMF) tanısında kullanılan:** Metaraminol
- **Midriazis oluşturmak için**
  - o Radial kası kasanlar (Alfa$_1$ agonist)= Efedrin, Dipiverfin (aktif metaboliti adrenaline dönüşür)
  - o Parasempatolitiklerden farklı olarak ayrıca sikloplejiye neden olmazlar
- **Glokom & Oküler hipertansiyon**
  - o Alfa$_2$ agonist: Apraklonidin, Brimonidin
  - o Aköz humor'un hem üretimini inhibe ederler hemde drenajını arttırırlar. Ayrıca optik sinirde nöroprotektif etkileri vardır.
- **Preterm eylem**
  - o Uterusu gevşetenler kullanılır (Beta$_2$ agonist)= Ritodrin, Terbutalin
- **Astım & KOAH**
  - o Bronkodilatasyon yapanlar (Beta$_2$ agonistler)= Salmaterol, Salbutamol (Ventolin®), Terbutalin
  - o Ultra-uzun etkililer: İndakaterol, Banbuterol, Vilanterol, Olodaterol
- **Overaktif mesane tedavisi**
  - o Mirabegron (Myrbetriq®): Beta$_3$ reseptör agonistidir. Mesane detrüsörünü gevşetir.
- **Ortostatik hipotansiyon tedavisi**
  - o Alfa$_1$ agonistler: Droksidopa

19. Aşağıdakilerden hangisi; başlamış doğum eylemi durdurmak için kullanılabilir? (Eylül - 97)

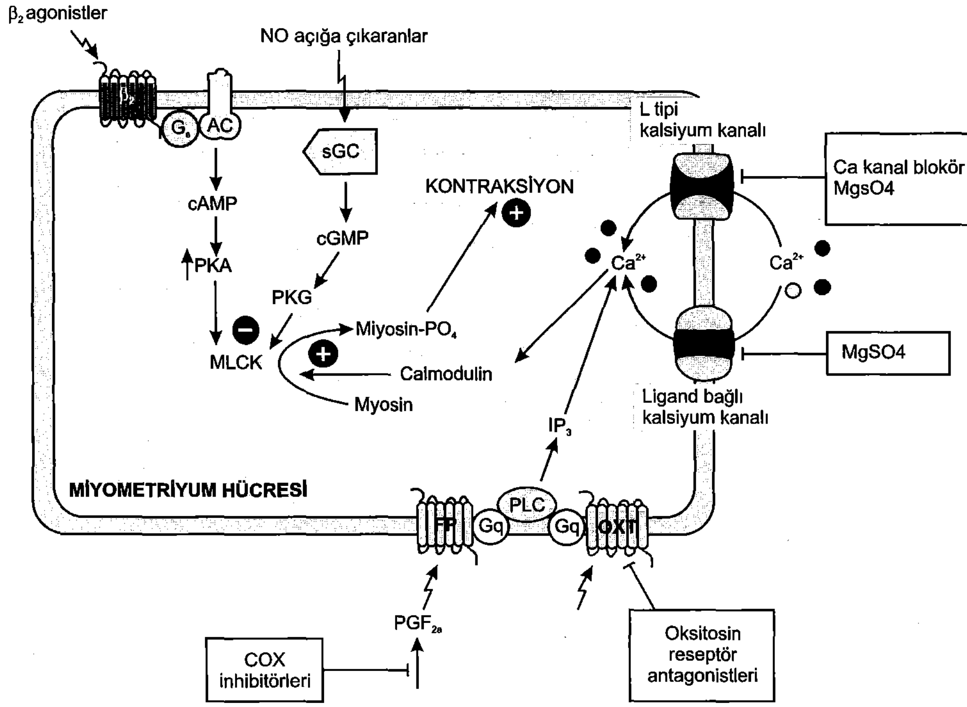
A) Histamin
B) Ritodrin
C) Fenilefrin
D) Metoksamin
E) Karboprost

Doğru cevap: B

Soru tokolitik tedavi seçeneklerini sorguluyor. Tokolitik tedavide beta2 agonistler, kalsiyum kanal blokörleri ve magnezyum sülfat gibi değişik ilaç grupları kullanılabilmektedir. Beta2 mimetikler; kan şekerini yükseltebileceği için diyabetik hastalarda tercih edilmez. Ritodrin ve terbutalin, beta 2 reseptörü uyararak tokolitik olarak kullanılabilir.

"Tokolitik İlaçlar" başlıklı şekile bakınız.

- **Kalsiyum kanal blokörleri:** Nifedipin, Magnezyum
    - o Beta$_2$ agonistlerin kullanılamadığı durumlarda iyi tercihtirler
- **Beta$_2$ agonistler:** Terbutalin, Ritodrin
- **Oksitosin reseptör antagonistleri:** Atosiban
- **Siklooksijenaz (COX) enzim inhibitörleri**
    - o Prostoglandin F2a'yı azaltarak etki gösterirler
    - o Polihidroamniosu olan hastalarda iyi tercihtirler
    - o Duktus arteriozus'u kapatabilecekleri için 32. haftadan sonra kullanılmamalıdırlar



MgSO4: Magnezyum sülfat, Ca: Kalsiyum, sGC: Solubl guanilil siklaz, PKA: Protein kinaz A, PKG: Protein kinaz G, NO: Nitrik oksit, COX: Siklooksijenaz, OXT: Oksitosin, PLC: Fosfolipaz C,AC: Adenilil siklaz, MLCK: Miyozin hafif zincir kinaz, Ip3: İnozitol trifosfat

Tokolitik İlaçlar

20. Aşağıdaki ilaçlardan hangisi gebelerde tokolitik tedavi amacıyla kullanılır? (Eylül 2011)

A) Metilergonovin
B) Atosiban
C) Dinoprost
D) Karboprost
E) Oksitosin

Doğru cevap: B

Seçenekler içinde uterusu gevşeten tek ilaç; oksitosin reseptör antagonisti atosibandır. Diğerleri uterusu kasar.

Metilergonovin: Bir ergot alkaloididir. Ergotlar uterusu güçlü kasarlar.

Dinoprost: PGF2alfa agonisti olan bir maddedir. PGF2alfa; güçlü uterusu kasıcı etkisi olan bir prostaglandindir.

Karboprost: PGF2alfa agonistidir

Oksitosin: Uterusu güçlü kasan bir hormondur.

TOKOLİTİK İLAÇLAR

- **Kalsiyum kanal blokörleri:** Nifedipin, Magnezyum
    - o Beta$_2$ agonistlerin kullanılamadığı durumlarda iyi tercihtirler
- **Beta$_2$ agonistler:** Terbutalin, Ritodrin
- **Oksitosin reseptör antagonistleri:** Atosiban, Barusiban
- **Siklooksijenaz (COX) enzim inhibitörleri**
    - o Prostoglandin F2a'yı azaltarak etki gösterirler
    - o Polihidroamniosu olan hastalarda iyi tercihtirler
    - o Duktus arteriozus'u kapatabilecekleri için 32. haftadan sonra kullanılmamalıdırlar

Parasempatomimetikler İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Diyabetik retinopati takibi için rutin fundus muayenesi için oftalmoloji kliniğine gelen terzi hasta hemen mesaiye dönmesi gerektiğini söylüyor. Bu hasta için en uygun midriyatik ilaç aşağıdakilerden hangisidir...** Sempatomimetik ilaçlardır. Parasempatolitik ilaçlar sikloplejі (yakın görme bozukluğu) yaptığı için kullanılmaz.
2. **Ailevi akdeniz ateşi tanısında aşağıdakilerden hangisi kullanılır...** Metaraminol
3. **Diyabetik otonomik nöropatisi olan hasta sabahları yataktan kalktığında baş dönmesi ve düşme şikayeti ile başvuruyor. Bu hastada tedavi amacıyla aşağıdakilerden hangisinin kullanılması daha uygundur...** Midodrin
4. **Aşağıdaki tokolitiklerden hangisi 38. haftadan sonra çok etkili değildir...** Beta mimetikler
5. **Dopa dekarboksilaz tarafından noradrenaline çevrilen, alfa 1 reseptör agonisti olan ve ortostatik hipotansiyon tedavisinde kullanılan ilaç...** Droksidopa
6. **On-sekiz yaşında erkek hasta; geleceği ile ilgili çok önemli bir sınavın sonucunu öğrenmek için ÖSYM'nin sonuç sayfasına bakmaya çalışırken; dili-damağı kuruyor ve yüzü soluklaşıyor. Bu etkileri ortaya çıkaran reseptör; özellikle aşağıdakilerden hangisini oluşturabilir...** Midriyazis (Vazopazma bağlı mukozal kuruma ve cilt solukluğu; kasıcı etkisi olan alfa1 reseptör ile gelişir. Midriyatik etki içinde radial kası kasan alfa1'dir.)
7. **Aköz humor'un sentezini ve drenajını arttıran primer reseptörler sırasıyla hangisidir...** Beta2 - Alfa2
8. **Alfa2 reseptörlerin etkilerden biri olmayan...** Renin salınımında artış (Olanlar; gastrointestinal sistem dışı düz kaslarda gevşeme, trombositlerde agregasyon, yağ hücrelerinde lipoliz inhibisyonu, iİnsülin salınım inhibisyonu)
9. **İsoproterenol'ün oluşturduğu aşağıdaki etkilerden hangisinin metoprolol ile engellenme olasılığı en düşüktür...** Bronkodilatasyon (Engellenebilenler; renin salınım artışı, pozitif inotropi, pozitif kronotropi, lipoliz). İsoproterenol beta agonist etkilidir. Metoprolol beta1 selektif blokördür. Soru dolaylı yoldan beta2 etkiyi sorgulamaktadır. Beta2 reseptörler bronş etrafındaki düz kasları gevşeterek bronkodilatasyona neden olur.
10. **İndirekt etkili sempatomimetik maddeler kimlerdir...** MAO inhibitörleri (selejilin...), COMT inhibitörleri (entakapon...), Amfetamin ve tiramin
11. **Amfetamin ve tiramin sempatik nörondan nöretransmitter salınımını artırarak etki gösterir. Amfetamin ayrıva nöronal uptake'I bloke eder.**
12. **Kanser kemoterapisi sırasında, alerjik potansiyeli yüksek bir kemoterapotik olan paklitaksel almış bir hastada, hipotansiyon, bronkospazm ve anjiödem ile karakterize anaflaksi tablosu gelişmiştir. Bu hastaya ilk uygulanacak ilaç aşağıdakilerden hangisidir...** Adrenalin (Anaflaksinin ilacı, adrenalindir. Adrenalin hem beta reseptörü uyarıp bronkodilatasyon yapar, hem de alfa reseptör üzerinden damar geçirgenliğini azaltır.)
13. **Adrenerjik nöron blokeri verilen bir hastaya takiben aşağıdaki sempatomimetik etkili ilaçlardan hangisi uygulandığında, sempatomimetik etkili ilacın kan basıncı üzerindeki etkisi azalarak devam eder...** Efedrin (İndirekt etkili sempatomimetik ilaçların etkisi öncesin de adrenerjik nöron blokörü kullanılması ile tamamen ortadan kaldırılır. Miks etkili sempatomimetik ilaçların etkisi ise öncesin de adrenerjik nöron blokörü kullanılması ile azaltılır ama tamamen ortadan kaldırılamaz. Miks etkili sempatomimetik ilaç, efedrindir.)
14. **Ritodrin ve terbutalin adenilil siklaz ve protein kinaz A aktvitesini arttıran tokolitik ilaçtır.** (Çünkü ritodrin ve terbutalinin uyardığı reseptör olan beta2 reseptörü Gs ile kenetlidir ve adenilil siklaz ve protein kinaz aktivitesini artırır.
15. **Atosiban ve barusiban , oksitosin reseptör blokörü tokolitik ilaçlardır.**
16. **Ksimetazolin, oksimetazolin, lokal etkili nazal dekonjestanlardır.**
17. **Efedrin'in kan basıncını arttırmasının nedeni hangisidir...** Epinefrin sekresyonunda artış (Efedrin, miks etkili sempatomimetik ilaçdır. Hem alfa ve beta reseptörleri direkt uyarır. Hem de nörondan nörotransmitter salınımını artırır.)
18. **Dopaminerjik reseptör-1 (DA1) için en seçici ajan aşağıdakilerden hangisidir...** Fenoldopam
19. **Fenoldopam, bir katekolamindir, dopamin1 reseptörlerini uyararak vazodilatasyon yapar ve tansiyonu düşürür. Hipertansif kriz tedavisinde kullanılır. Göz içi basıncı artırdığı için glokom da kontrendikedir.**

SEMPATOLİTİKLER

1. **Selektif alfa1 blokajı yapan ve hipertansiyon tedavisinde kullanılan ilaç aşağıdakilerden hangisidir?** (Eylül - 88)

A) Metoprolol B) Propranolol
C) Klonidin D) Prazosin
E) Fenoksibenzamin

Doğru cevap: D

Soru hipertansiyon ilaçlarının etki mekanizmalarını sorguluyor. Alfa$_1$ blokaj; damarların gevşemesine ve kan basıncının düşmesine neden olur. Şıklaradki prazosin, selektif alfa1 reseptör blokörüdür ve sorunun cevabıdır. Selektif ilacı soruldugu için; fenoksibenzamin cevap olamaz. Çünkü fenoksibenzamin non selektif alfa reseptör (alfa1+alfa2) blokörüdür.

Metoprolol ve propranolol beta blokördür.

Klonidin, alfa2 reseptör agonistidir.

SELEKTİF ALFA1 BLOKÖRLER

Preperatlar: Terazosin, Doksazosin, Alfuzosin, Tamsulosin, Bunazosin, İndoramin, Urapidil, Silodosin

Alfa$_1$ Blokörlerin Etkileri

- **Vertigo, Senkop**
- **Vazodilatasyon & Hipotansiyon** yapmalarına karşı iki refleks yanıt gelişebilir

1. **Kalpte: Refleks taşikardi**
   - o Bu ihtimalleri, nonselektif alfa blokörlerden daha fazladır. Nedeni; norepinefirinin otoreseptör olan alfa$_2$ üzerindeki etkisini engellememeleridir.
2. **Böbrekte: Su ve tuz retansiyonu**

- Nazal mukoza damarlarında vazodilatasyon sonucu: **Burun tıkanıklığı** gelişebilir
- **SSS inhibisyonu ile: Sedasyon** gelişir
- **Radial kasta gevşeme ile: Miyozis** gelişir
- **Apokrin ter bezlerinin inhibisyonu ile: Ciltte kuruluk** gelişir
- **Vaz deferensin kasılmasının engellenmesi ile: Ejekülasyon inhibisyonu (= Seksüel disfonksiyon)** gelişebilir

Alfa$_1$ Blokörlerin Endikasyonları

- **Kan basıncını düşürdükleri için**
  - o Hipertansiyon tedavisinde kullanılırlar.
- **Prostat kapsülünde & Mesane sfinkterinde gevşeme oluşturdukları için**
  - o Benign prostat hiperplazisinde (BHP) semptomatik tedavide kullanılırlar
  - o **Bu amaç için özellikle tercih edilenler:** Tamsulosin, Alfuzosin
- **HDL'de artış & LDL'de düşme oluşturdukları için**
  - o Kan lipit profili düzenleyicisi olarak kullanılırlar.
- **Seçilmiş endikasyonları:** Lipit profili bozuk hipertansif yaşlı erkek hastadır

Özellikli Alfa$_1$ Blokörler

- **Uzun etkili olan (22 saat), yüksek oranda metabolize edilenler:** Doksazosin (30 saat), Terazosin (20 saat)
- **Sıklıkla ilk doz senkobuna neden olan, kısa etkili:** Prazosin (6 saat)
- **Yüksek biyoyararlanıma sahip olan:** Terazosin
- **Uzun QT sendromuna neden olabilen:** Alfuzosin
- **Nadiren ilk doz senkobuna neden olan, Prostata spesifik etkili (Alfa$_{1A/1D}$ blokör):** Tamsulosin, Silodosin
  - o Tamsulosin; **gevşek iris sendromu** oluşturma ihtimali en yüksek olan üyedir.
  - o Gevşek iris sendromu: İntraoküler cerrahi sırasında iriste görülen gevşeklik, miyozis ve prolabsus eğilimidir.

2. **Alfa1 reseptör blokörü olan antihipertansif ilaç; aşağıdakilerden hangisidir?** (Nisan-91) (Nisan 2004)

A) Klonidin B) Rezerpin
C) Tiyazidler D) Prazosin
E) Pindolol

Doğru cevap: D

Prazosin alfa$_1$ selektiftir. Arteriyolleri ve venülleri genişletir.

Klonidin santral etkili adrenerjik blokördır. Alfa2 agonisttir.

Rezerpin adrenerjik nöron blokörüdür.

Tiyazidler hipertansiyonda diüretik olarak da kullanılır.

Pindolol intrinsik sempatomimetik aktivitesi olan beta blokördür.

Selektif Alfa1 Reseptör Blokörleri

- Terazosin
- Doksazosin
- Alfuzosin
- Tamsulosin
- Bunazosin
- İndoramin
- Urapidil

3. **İlk doz senkobu oluşturma ihtimali daha yüksek olan antihipertansif aşağıdakilerden hangisidir?** (Eylül-88)

A) Hidralazin B) Prazosin
C) Metildopa D) Klonidin
E) Guanfasin

Doğru cevap: B

Alfa 1 reseptör blokörlerinin (prazosin...) en önemli yan tesirlerinden biri de ilk doz senkobu denilen olaydır. İlk doz yüksekse kan basıncı ileri derecede düşer ve birkaç dakikadan bir saate kadar uzayabilen bir süre boyunca bilinç kaybolur. Bu nedenle hastalara gece yatmadan önce almaları söylenir.

$Alfa_1$ Blokörlerin Yan Etkileri

- Burun tıkanıklığı, Ejekülasyon inhibisyonu, Sedasyon, Depresyon
- Refleks taşikardi
  - o Nonselektif alfa blokörlere göre bu etki daha azdır. Nedeni; norepinefrin'in $alfa_2$ üzerinden negatif feedback yapmasını engellememeleridir.
- İlk doz senkobu
  - o Vasküler hemostazı sağlayan $alfa_1$ reseptörlerin bloke olmasıyla ortaya çıkan ortostatik hipotansiyona bağlı gelişebilir
  - o Engellemek için: İlk doz azaltılmalı, ilaç alımı gece uyku öncesine kaydırılmalıdır
  - o Bu yan etkiye en fazla neden olan prazosin, en az sebep olan tamsulosin'dir
  - o Agonist etki ile sempatik = istemi inhibe ederler.
  - o Bu riski azalmak için; ilk doz düşük tutulup, ilaç gece alınır.

4. İlk doz senkopu <u>en sık</u> aşağıdakilerden hangisinde görülür? (Eylül-2000)

A) Beta blokörler
B) Selektif alfa1 blokörleri
C) Ca^{++} kanal blokörleri
D) Diüretikler
E) Direkt vazodilatörler

Doğru cevap: B

Detaylı bilgi için bir önceki sorunun açıklamasını inceleyiniz.

5. Aşağıdakilerden hangisi alfa1 adrenerjik reseptör antagonistlerinin endikasyonlarından biri <u>değildir</u>? (Eylül 2012)

A) Feokromositoma
B) Benign prostatik hiperplazi
C) Hipertansiyon
D) Periferik damar hastalığı
E) Hipotansiyon

Doğru cevap: E

Soruda bahsedilen $alfa_1$ adrenerjik reseptör blokörleri, sempatolitik bir ilaç grubudur. Hipotansiyon değil, hipertansiyon tedavisinde kullanılır.

$Alfa_1$ Blokörlerin Endikasyonları

- **Kan basıncını düşürdükleri için**
  - o Hipertansiyon tedavisinde kullanılırlar
- **Prostat kapsülünde & Mesane sfinkterinde gevşeme oluşturdukları için**
  - o Benign prostat hiperplazisinde (BHP) semptomatik tedavide kullanılırlar
  - o Bu amaç için özellikle tercih edilenler: Tamsulosin, Alfuzosin
- **HDL'de artış & LDL'de düşme oluşturdukları için**
  - o Kan lipit profili düzenleyicisi olarak kullanılırlar
- **Seçilmiş endikasyonları:** Lipit profili bozuk hipertansif yaşlı erkek hastadır

6. Yetmiş iki yaşındaki erkek hasta, prostat büyümesi nedeniyle ortaya çıkan overflow inkontinans şikâyetiyle başvuruyor. Hastanın hipertansiyon öyküsü bulunmuyor.

Bu hastaya verilebilecek <u>en uygun</u> α-adrenerjik reseptör blokörü aşağıdakilerden hangisidir? (Ağustos 2017 Orijinal)

A) Prazosin
B) Doksazosin
C) Labetalol
D) Tamsulosin
E) Terazosin

Doğru cevap: D

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Kan basıncı üzerine fazla etki göstermeksizin, prostat ve alt üriner kanal dokularında yüksek oranda bulunan $alfa_{1A}$ adrenerjik reseptörler üzerinde <u>seçici şekilde</u> antagonistik özelliği olan ve bu nedenle taşma tipi (overflow) inkontinans tedavisinde seçilebilecek <u>en uygun</u> ilaç aşağıdakilerden hangisidir? (Ağustos 2017 BENZERİ)

A) Doksazosin
B) Prazosin
C) Labetalol
D) Tamsulosin
E) Karvedilol

Doğru cevap: D

Soruda istenen benign prostat hipertrofisinde etkili olan alfa-1A adrenerjik reseptörler üzerinde seçici şekilde antagonistik özelliği olan ilacın bulunmasıdır. Bize soruyu çözdürecek olan temel parametre budur. Endikasyon da birlikte verilerek seçicilik artırılmaya çalışılmıştır. Hipertansiyon tedavisinin önceliklenmediği de vurgulanmıştır. O halde cevap, hipertansiyonda öncelikli olmayan ama taşma tipi inkontinans tedavisinde öncelikli olan alfa-1A adrenerjik reseptörler antagonistidir.

Alfa-1 reseptörlerin blokajı, endojen katekolaminler tarafından oluşturulan vazokonstriksiyonu inhibe eder; periferik direncin azalması nedeniyle kan basıncını düşürür. Alfa-1 reseptörler aynı zamanda üriner sfinkterde yerleşmiştir ve alfa-1 reseptörlerin blokajı benign prostat büyümesinin (BPH) bazı belirtilerini azaltabilir. Bilinmesi gereken önemli bir nokta ise alfa-1 reseptörlerin, alfa-1A, alfa-1B ve alfa-1D alt-tipleri olduğudur. Sorunun can alıcı noktası şudur ki, **prostat ve alt üriner kanal dokularında yüksek oranda alfa-1A reseptörleri bulunur. Bu nedenle BPH'da spesifik olarak alfa-1A alt tipine etkili olan ilaç sorulmaktadır.** Adrenerjik blokörler, intraüretral sfinkterde gevşeme ve mesanede kontraksiyon oluşturarak overflow (taşma tipi) inkontinans durumunda mesanenin bozulmuş olan kontraksiyon yeteneğini artırıp üretrayı da gevşeterek idrar çıkışını rahatlatırlar. **Burada önemli olan üretrada bulunan alfa-1A alt tipine en etkili alfa-1 blokörü bulabilmektir.**

Ek bir bilgi olarak; overflow (taşma tipi) inkontinans

- Mesanenin aşırı gerilmesi ile ilişkili idrar kaçırmadır.

- Mesanenin kontraksiyon yeteneğinde bir bozukluktan (detrüsör hipoaktivitesi) veya mesane çıkımının veya üretranın obstrüksiyonundan dolayı oluşabilir.
- Hastalar sık veya sürekli sızıntı veya damlamadan yakınırlar veya uyarı olmadan fazla miktarda idrar kaçırabilirler.

Detrüsör hipoaktivitesine yol açan nedenler arasında, DM, kronik alkolizm, disk hastalığı, kas gevşeticiler sayılabilir. Çıkım obstrüksiyonna yol açanlar nedenler arasında ise, fiziksel (prostat büyümesi, tümör, yapışıklık), nörolojik (spinal kord lezyonları, pelvik cerrahi) ve farmakolojik (adrenerjik agonistler) faktörler sayılabilir.

Prazosinin / Doksazosin / Terazosin, alfa-1A, alfa-1B ve alfa-1D reseptör alt-tipleri üzerinde benzer etki gücüne sahiptir. Hem arterleri, hem de venülleri dilate ederler. Prostat hiperplazisinin semptomatik tedavisinde kullanılırlar (mesane boynu ve prostat düz kaslarında tonüsü düşürerek miksiyon kolaylığı sağlarlar).

Tamsulosin; alfa-1B alt-tipine göre, **alfa-1A** (ve alfa-1D) için biraz daha seçicilik gösteren bir antagonistidir. **Tamsulosin kan basıncı üzerine fazla etki göstermeksizin BPH tedavisinde etkilidir.** Bu nedenle sorunun doğru cevabıdır.

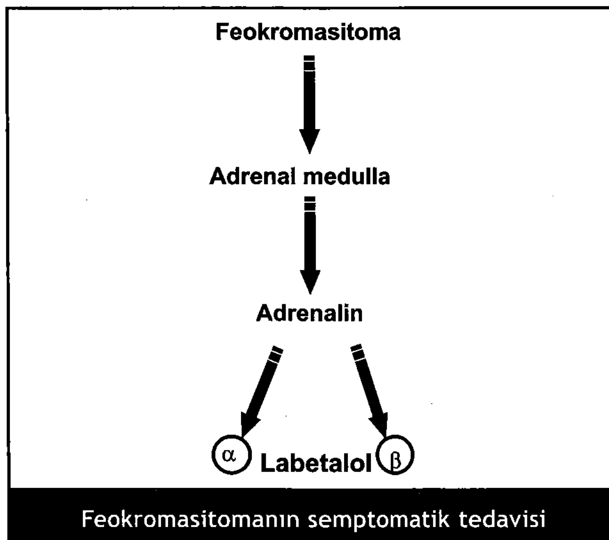
Labetolol / Karvedilol; Alfa ve beta adrenerjik reseptör blokörleridir. Hipertansiyon tedavisinde faydalıdırlar. Alfa-1A alt tipi için seçici değillerdir.

7. Aşağıdakilerden hangisinde tek başına nonselektif beta blokör <u>kullanılmaz</u>? (Eylül - 91)

A) Anjina pektoris
B) Feokromasitoma
C) Migren profilaksisi
D) İdiopatik hipertrofik subaortik stenoz (İHSS)
E) Hipertansiyon

Doğru cevap: B

Feokormasitoması olan kişilerde; tek başına nonselektif beta blokör kullanımı, alfa reseptör uyarımı üzerinden hipertansif krize neden olacağı için kullanılmaz. "Feokromasitomanın semptomatik tedavisi" isimli şekile bakınız.



Feokromasitomanın semptomatik tedavisi

Feokromasitoma Tedavisi

- Alfa blokör + Beta blokör kombine bir şekilde kullanılır.
- Tedavide alfa blokörler beta blokör ile kombine edilmelidir: Refleks taşikardi gelişmemesi için bu gereklidir
- Nonselektif betablokörler de tek başına kullanılmamamalıdır: Çünkü $Beta_2$ reseptörlerin blokajı sistemik tansiyonu daha da yükselteltip hipertansif krize neden olabilir.
- Hem alfa hem beta blokör, feokromasitomada monoterapide tercih= Labetolol

Beta Blokörlerin Endikasyonları

- Hipertansiyon
- Anjina pektoris
- İHSS, Diyastolik kalp yetmezliği
- Sistolik kalp yetmezliği
- Migren profilakisi
- Fallot tetralojisi
- Özefagus varis kanaması

8. Parkinson hastalığı nedeniyle tedavi uygulanmakta olan bir hastada; aşağıdaki antihipertansif ilaçlardan hangisinin kullanılması ekstrapiramidal bulguların şiddetlenmesine neden olur? (Nisan 2009)

A) Lizinopril
B) Prazosin
C) Enalapril
D) Rezerpin
E) Metoprolol

Doğru cevap: D

Ekstrapiramidal sistem yan etkileri dopamin miktarının azalmasına bağlı gelişir. Rezerpin veziküler amin kapı blokörüdür. Serotonin, noradrenalin ve dopamin salımını azaltır. Dopamin miktarı azalacağı için ekstrapiramidal yan etkilere neden olabilir.

Ekstrapiramidal Yan Etkileri Olan Antihipertansifler

Parkinsonlu hastalarda tercih edilmemelidirler:

- **Rezerpin:** Dopamin salımını inhibe eder (Veziküler amin kapı blokörü)
- **Metildopa:** Dopamin oluşumunu inhibe eder (DOPA dekarboksilaz inhibitörü)
- **Metirozin:** Dopamin sentezini inhibe eder (Tirozin hidroksilaz inhibitörü)

9. Aşağıdaki antihipertansif ilaçlardan hangisi mide ülseri kanamalarına neden olabilir? (Eylül-87)

A) Kaptopril
B) Rezerpin
C) Hidralazin
D) Klortiyazid
E) Saralazin

Doğru cevap: B

Rezerpin, veziküler amin kapı blokörüdür. Noradrenalini azaltır, parasempatik sistem baskınlığı ortaya çıkar ve buna bağlı olarak mide-bağırsak kanalının motilitesinde ve midenin asit salgısında artışa yol açar. Böylece diyareye ve mide-duedonumda peptik ülser oluşumuna sebep olur. Sonuçta mide kanamasına yol açabilir.

REZERPİN

- Rezerpin benzeri antihipertansifler = Bietaserpin, Deserpidin

Mekanizma: Veziküler monoamin kapısını bloke eder.

- Bu kapıyı kullananlar nörotransmitterler: Noradrenalin, Serotonin, Dopamin'dir
- Bu nörotransmitterlerin, vezikül içine geçişi engelleneceği için nörondan salınımları inhibe olur
- Veziküle giremeyen nörotransmitterler sitoplazmada MAO ile yıkılır

Rezerpinin Etkileri

- **Noradrenalin azalmasına bağlı:** Hipotansiyon, Bradikardi, Ejekülasyon inhibisyonu..
- **Serotonin azalmasına bağlı:** Santral sinir sistemi toksitesi, depresyon ve sedasyona neden olur. Depresyon gelişen hastalarda ilaç kesilmelidir. Depresyonlu hastalarda kullanımı kontrendikedir.
- **Dopamin azalmasına bağlı:** Ekstrapiramidal yan etkiler, parkinsonizm, distoni ve prolaktin artış bulguları gelişebilir. Bu nedenle Parkinsonlu hastalarda kullanılmamalıdır
- **Gastrik asit salınımında artış & Diyare:** Sempatik atvitenin azalmasına bağlı, heteroreseptörler üzerinden gelişen inhibisyon ortadan kalkar ve parasempatik aktivite artabilir. Bu nedenle peptik ülserli hastalarda kullanılmamalıdır

Hipertansiyon Tedavisinde Kötü Tercih Olma Nedenleri

- **Kardiyoselektif Kalsiyum Kanal Blokörleri** (Verapamil, Diltiazem)
  - o Ejeksiyon fraksiyonunu düşürdükleri için: Miyokard infarktüs öyküsünde
  - o Negatif inotropi oluşturdukları için: Dekompanse kalp yetmezliğinde
  - o Şant geçişi arttırdıkları için: Atrial septal defekt / Ventriküler septal defektte
- **Non-selektif Beta Blokör** (Propranolol, Nadolol)
  - o Hipoglisemiye neden olabilip ayrıca bulgularını gizledikleri için: Diyabetus mellitusta
  - o Vazokonstriksiyon yaptıkları için: Periferik damar hastalığı olanlarda
  - o Negatif inotropiye neden oldukları için: Dekompanse kalp yetmezliğinde
  - o Bronkokonstriksiyon yaptıkları için: Astımda, Kronik obstriktif akciğer hastalığında
  - o Şant geçişi arttırdıkları için: Atrial septal defektte, Ventriküler septal defektte
- **Santral Etkili Antihipertansifler** (Klonidin, Metildopa)
  - o Depresyon ve sedasyon oluşturabildikleri için: Alzheimerda, Depresyonda, Yaşlılarda
- **Direkt Etkili Vazodilatatör** (Minoksidil, Diazoksit, Hidralazin)
  - o Refleks taşikardi yaptıkları için: Anjina pektoriste, Miyokard infarktüsünde
- **Diüretik**
  - o Kan glukoz veya ürik asit konsantrasyonunu arttırdıkları için: Diyabetus mellitusta, Gutta
  - o İntravasküler hacmi azalttıkları için: Gebelikte
- **ACE inhibitörü & Anjiotensin reseptör blokörleri** (Kaptopril, Losartan) **& Aliskiren**
  - o Teratojen etkileri olduğu için: Gebelikte
  - o Akut böbrek yetmezliğine neden olabildikleri için bilateral renal arter stenozunda iyi tercih değilllerdir!

Sempatolitikler ile İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Sempatik sistemi inhibe ettiği halde sedasyon ve depresyona neden olmayan antihipertansif ilaç aşağıdakilerden hangisidir...** Guanetidin, guanadrel
2. **Aşağıdakilerden hangisi rezerpin'in adrenerjik aktiviteyi inhibe etmesine bağlı gelişir...** Peptik ülser
3. **Depresyon için amitriptilin kullanan hastanın hipertansiyon tedavisi için aşağıdakilerden hangisi uygun bir seçenek değildir...** Rezerpin
4. **Otuz yaşında kadın hastaya feokromasitoma tanısı konuyor ve adrenal tümörün eksizyonu planlanıyor. Bu hastada cerrahi sırasında gelişebilecek hipertansiyon periyodlarını baskılamak için aşağıdakilerden hangisi verilebilir...** Bir nonselektif alfa adrenarjik reseptör antagonisti olan fentolamin
5. **Epinefrinin oluşturduğu aşağıdaki etkilerden hangisi prazosin ile engellenemez?** Bronkodilatasyon, (Engellenebilenler; ciltte solukluk, midriyazis, kardiyak kontraktilite de artış, piloereksiyon)
6. **Sadece BPH'da endike olan alfa 1 blokörler...** Tamsulosin, silodosin
7. **Selektif alfa 2 reseptör blokörü olan,erektil disfonksiyon tadavisinde kullanılan ilaç...** Yohimbin
8. **Depresyon nedeniyle amitriptilin kullanan hastada etkisi azalan ilaç...** Rezerpin
9. **Aşağıdaki sempatik etkilerden hangisinin fenoksibenzamin ile engellenme ihtimali düşüktür...** Glikojenoliz (Engellenebilenler; mesane sinkterinde kasılma, mukoza damarlarında kasılma, pozitif inotropi, hipertansiyon). (Dolaylı yoldan alfa reseptörlerde gerçekleştirilmeyen etki sorgulanıyor. Çünkü fenoksibenzamin non- selektif alfa blokördür. Glikojenolizi oluşturan adrenerjik reseptör beta2'dir. Bu nedenle fenoksibenzamin ile önlenmesi mümkün değildir. Şıklardaki diğer alfa 1 reseptörü ile oluşturulur ve fenoksibenzamin ile engellenebilir)
10. **Aşağıdaki sempatik etkilerden hangisi propranolol ile engellenemez...** Piloereksiyon (Engellenebilenler; taşikardi, lipoliz,glukoneogenez, glukagon salınımı) (Propranolol, non selektif beta blokördür. Piloereksiyon, pilomotor düz kasların kasılması ile oluşur, alfa1 reseptörleri tarafından oluşturulur ve propranolol tarafından engellenemez.
11. **Aşağıdakilerden hangisi sempatik sistem tarafından oluşturulan renin sentezinde artış, midriyazis, bronkodilatasyon gibi etkileri tamamen önler...** Labetalol (Renin sentezinde artış; beta1, midriyazis; alfa1, bronkodilatasyon; beta2 üzerinden oluşturulur. Alfa1 ve beta blokör olan ilaç Labetaloldür.)
12. **Aşağıdakilerden hangisi rezerpinin etkilerinden biri değildir...** Artmış GABAerjik etki (Etkileri: adrenerjik, serotonerjik ve dopaminerjik etkide azalma, prolaktinde artma)
13. **Feokromasitoma tedavisi...** Labetolol, fentolamin, fenoksibenzamin, nitroprussid, metiltirozin
14. **Beta blokörler feokromasitomada kullanılmazlar, eğer kullanılırlarsa hipertansif krize neden olurlar.**

ERGOT ALKALOİDLERİ, GANGLİON STİMÜLANLARI, BLOKÖRLERİ ve GLOKOM TEDAVİSİ

1. Ergot alkaloidleri aşağıdaki hastalıklardan hangisinin tedavisinde kullanılmaz? (Eylül - 2011)

A) Migren krizi
B) Hiperprolaktinemi
C) Postpartum hemoraji
D) Akromegali
E) Periferik vasküler vazospazm

Doğru cevap: E

Ergot alkaloidleri ile ilgili en önemli sınav biligisi; endikasyonlarıdır. Ergotlar; genellikle vazokonstriktif ilaçlardır. Periferik vazospastik durumlarda kullanılmazlar.

ERGOT ALKALOİDLERİ

Önemli Ergotlar & Endikasyonları

- **Bromokriptin & Kabergolin & Pergolid:** Dopaminer D_2 etkileri belirgindir. D_2 respetör; prolaktin ve büyüme hormonu sekresyonunu inhibe eder.
- Hiperprolaktinemide / Prolaktinoma tedavisinde
  - o Fizyolojik laktasyonu baskılamada
  - o Akromegali tedavisinde
  - o Parkinsonizm tedavisinde yerleri vardır
  - o Günümüzde bromokriptin; hemoglobin A_{1C}'yi azalttığı için tip II DM'de de kullanılır.
- **Ergotamin** (Avmigran®), **Dihidroergotamin**: Vazokonstriksiyon yaparlar
- Migren kriz tedavisinde kullanılırlar
- **Metiserjid**
  - o Migren profilaksisinde kullanılmıştır. Önemli yan etkilerinden dolayı toplatılmıştır.
  - o Yan etkisi: Doku fibrozisleri (Retroperitoneal, Plevroperitoneal, Koroner, Endokardiyak)
- **Ergonovin (≈ Metilergonovin)** (Methergine®): Vazokonstriktif ve oksitosik etki gösterir o Uterin atoni tedavisinde
  - o Postpartum hemoraji tedavisinde
  - o Varyant anjina tanısında provokasyon testi olarakda kullanılabilir
  - o Dikkat: Doğum indüksiyonu oluşturmak için kullanılmazlar. Çünkü uterusun kasılmasına ek olarak vazokonstriktif etki ile plasentanın kan akımını ciddi ölçüde azaltır. Asfiksiye neden olabilirler.
- **Dihidroergotoksin**
  - o Senil serebral yetersizlik ve Alzheimer tedavisinde denenmiştir, ancak günümüzde çok faydalı olmadıkları için bu amaçlar için kullanılmamaktadır
- **Diğer ergot türevleri**
- Ergotoksin grubu (Ergokornin, Ergokristin, Ergokriptin)
- LSD (Liserjik asit dietilamin)
  - o Lisurid, Lisergol, Lergotril

2. Oksitoksik etkisi en güçlü olan ergot türevi ilaç aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan-89)

A) Ergotoksin **B)** Kabergolin
C) Bromokriptin **D)** Dihidroergotoksin
E) Ergonovin

Doğru cevap: E

Ergonovin uterusta oksitoksik etkisi en kuvvetli ergot türevidir. Detaylı bilgi için bir önceki sorunun açıklamasını inceleyiniz

3. Aşağıdakilerden hangisi ergot alkoloidlerinin etkilerinden biri değildir? (Eylül 2001)

A) Dopaminerjik agonistik
B) Alfa-adrenoseptör antagonistik
C) Alfa-adrenoseptör agonistik
D) Serotonin reseptör agonistik
E) Tokolitik

Doğru cevap: E

Ergonovin; tokolitik olarak değil, postpartum hemoraji tedavisinde uterusu kasmak için kullanılır. Ancak doğum indüksiyon ilacı değillerdir.

ERGOTLARIN ETKİ MEKANİZMALARI

- Bir fungus olan Claviceps purpunea'dan sentezlenir.
- $Alfa_1$ & Dopamin & Serotonin reseptörlerinde **parsiyel agonist** etki gösterirler
- Dopaminerjik etkilerinden dolayı: Prolaktin ve büyüme hormonu salınımını inhibe ederler

4. Aşağıdakilerden hangisi ergot alkaloidlerinin endikasyonlarından biri değildir? (Eylül 99)

A) Migren krizi **B)** Doğumun indüklenmesi
C) Postpartum kanama **D)** Parkinson hastalığı
E) Hiperprolaktinemi

Doğru cevap: B

Ergotlar, düzensiz kasılma yapabileceğinden doğumun indüklenmesinde kullanılmamaktadır. Ayrıntılı bilgi için bir önceki sorunun açıklamasını inceleyiniz.

Ergotların Yan Etkileri

- **Dopaminerjik etkili oldukları için**
  - o Bulantı-kusma merkezinin (Kemotrigger zone) uyarılmasına bağlı: Bulantı-kusma (en sık)
  - o Prolaktin inhibisyonu nedeniyle: Laktasyonun baskılanmasına neden olabilirler
- **Kapiller damar duvarında zedelenmeye bağlı**
  - o Mikrotrombüslere ve bağırsaklarda infarktüse neden olabilirler

Ergotların Kontrendikasyonları

- Gebelik
- Periferik vasküler hastalık, Hipertansiyon
- Koroner arter hastalığı
- Karaciğer & Böbrek yetmezliği
- Sepsis

Ergot Zehirlenmesi

- **Klinik:** Hipertansiyon, Damar oklüzyonları, Psikoz, Hallüsinasyon, Diyare, Bulantı, Kusma
- **Tedavide kullanılan ilaçlar**
  - o Düşük molekül ağırlıklı dekstran
  - o Antikoagülan ilaçlar
  - o Antihipertansif ilaç (Na-nitroprusiyat) kullanılır
    - ▪ Fizyolojik antagonizma ile damarlar gevşetilir
    - ▪ Ergotlar alfa$_1$ ile damarları kasar, nitroprusiyat ise NO ile damarları gevşetir

5. Aşağıdaki ergot preparatlarından hangisi; kuvvetli dopaminerjik D$_2$ reseptör agonistik etkiye sahiptir? (Nisan- 97)

A) Ergometrin **B)** Ergokristin
C) Bromokriptin **D)** Ergonovin
E) Dihidroergotamin

Doğru cevap: C

Dopaminerjik etkisi belit-rgin olan ergotlar; bromokriptin, kabergolin, pergolid, lizuriddir.

BROMOKRİPTİN & KABERGOLİN

- Dopaminer D$_2$ etkileri belirgindir. D$_2$ respetör; prolaktin ve büyüme hormonu sekresyonunu inhibe eder.
- Hiperprolaktinemide / Prolaktinoma tedavisinde
- Fizyolojik laktasyonu baskılamada
- Akromegali tedavisinde
- Parkinsonizm tedavisinde yerleri vardır
- Günümüzde bromokriptin; hemoglobin A_{1C}'yi azalttığı için tip II DM'de de kullanılır

6. Aşağıdakilerden hangisinin güçlü oksitotoksik etkisi vardır? (Nisan-97)

A) Ergokriptin **B)** Ergotoksin
C) Ergonovin **D)** Bromoktriptin
E) Ergotamin

Doğru cevap: C

Daha önce de sorgulanmış bir bilgi...

Ergonovin uterusta oksitoksik etkisi en kuvvetli ergot türevidir.

ERGONOVİN

- Vazokonstriktif ve oksitosik etki gösterir
- Uterin atoni tedavisinde
- Postpartum hemoraji tedavisinde
- Varyant anjina tanısında provokasyon testi olarakda kullanılabilir
- Dikkat: Doğum indüksiyonu oluşturmak için kullanılmazlar. Çünkü uterusun kasılmasına ek olarak vazokonstriktif etki ile plasentanın kan akımını ciddi ölçüde azaltır. Asfiksiye neden olabilirler

7. Aşağıdakilerden hangisi uterus motilitesini arttırır? (Nisan 2002)

A) İzoproterenol **B)** Eter
C) Alkol **D)** Terbutalin
E) Ergonovin

Doğru cevap: E

Bir önceki sorunun açıklamasına bakınız...

8. Aşağıdakilerden hangisi nikotinin etkilerinden biri değildir? (Eylül - 88)

A) Otonomik gangliyon inhibisyonu
B) Otonomik gangliyon stimülasyonu
C) Karaciğer mikrozomal enzim indüksiyonu
D) Yüksek dozda solunumu depresse eder
E) İştahda azalma

Doğru cevap: C

Devamlı sigara içenlerde karaciğer mikrozomal enzimleri indüklenir fakat bunun nikotine bağlı değil tütün dumanına bağlı (polisiklik aromatik hidrokarbon) olduğu düşünülmektedir..

NİKOTİNİN ETKİLERİ

- **Düşük dozda stimülasyon, yüksek dozda depolarizasyon ile blokaj yapar. Bu sebeple düşük dozda ganglion stimülanı, yüksek dozda ganglion blokörüdür.**
- Doku veya organda hangi otonomik sinir sistem daha baskın ise onun etkisi ön plandadır.

  Sempatik Etkiler (Kardiyovasküler sistemde baskın sistem: Sempatiktir)
- Santral sinir sistemi uyarırlır: Psikostimülan etki oluşturur
- Mukoza ve cilt damarlarında konstriksiyon (Alfa$_1$) ile: Ciltte solukluk gelişir
- Çizgili kas damarlarında genişleme (Beta$_2$) ile: Fiziksel performans artar
- Pozitif inotropik / kronotropik (Beta$_1$) etki ile: Taşikardi ve çarpıntı gelişir
- Sistemik damarlarda kasılma (Alfa$_1$) ile: Sistemik kan basıncı yükselir
- Stres hormonlarının (ACTH) seviyesinde artış gözlenir

  Parasempatik Etkiler (Gastrointestinal sistemde baskın sistem: Parasempatiktir)
- Peristaltizmde hızlanma gelişir
- Mide asit salgısında artış gözlenir
- İnsülin sekresyonunu arttırır

Somatik Etkiler

- **Düşük dozda kaslarda fasikülasyon**: Ellerde titreme görülür
- **Yüksek dozda (intoksikasyonda) depolarizasyonla kas bloğu**na bağlı: Diyafram feci gelişebilir.

Ateroskleroza / Tromboemboliye zemin hazırlayabilir.

- Yüksek dansiteli lipoprotein (HDL)'de düşme gelişir
- Çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) ve Düşük dansiteli lipoprotein (LDL)'de artış gelişir
- Tromboksan A_2 düzeyini yükseltir

Kilo kaybına neden olabilir.

- Bazal metabolizmayı hızlandırır
- Bulantı-kusmaya neden olur
- İştahı azaltır

Analjezik ve keyif verici etkiye sahiptir.

- Opioiderjik etkiyi arttırır
- Dopaminerjik etkiyi arttırır

Bağımlılık yapabilir.

9. Sigara bağımlılık tedavisinde kullanılan nikotinik reseptör parsiyel agonisti ilaç, aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan-2013)

A) Fomepizol B) Rimonabant
C) Vareniklin D) Klonidin
E) Saklofen

Doğru cevap: C

Sigara bağımlılık tedavisinde; kişinin nikotin ihtayıcını tatmin ederek sigaradan uzaklaştırmak için nikotinik reseptör parsiyel agonistleri (vareniklin, sitisin) kullanılır.

NİKOTİN BAĞIMLILIK TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR

- **Bupropiyon:** Atipik antidepresan
- **Rimonabant:** Kannabinoid CB_1 reseptör invers agonisti
- **Vareniklin:** Nikotinik reseptör parsiyel agonisti
- **Sitisin** (= Bafitoksin, Soforin): Nikotinik reseptör parsiyel agonisti

10. Aşağıdakilerden hangisi jeneralize otonom ganglion blokajı sonucu ortaya çıkması beklenen etkilerden biri değildir? (Nisan 2016 Orijinal)

A) Terleme B) Taşikardi
C) Hipotansiyon D) Siklopleji
E) Üriner retansiyon

Doğru cevap: A

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Aşağıdakilerden hangisi trimetafan kamsilatın oluşturduğu etkilerden biri değildir? (Nisan 2016 BENZERİ)

A) Anhidroz B) Bradikardi
C) Midriyazis D) Kserostomi
E) Gastrointestinal sistemde motilite azalması

Doğru cevap: B

Otonom sinir siteminin çalışma prensibi ve organlar düzeyindeki etkileri, ganglion blokürleri (trimetafan kamsilat...) üzerinden sorgulanmıştır.

Ekrin salgı bezlerinde hakim olan sistem sempatik (kolinerjik) olduğu için blokaj sonucunda terleme değil **anhidroz** (terleyememe) oluşur. Bu nedenle "A" seçeneği yanlıştır.

Kalpte hakim olan sistem parasempatik olduğu için blokaj sonucunda **taşikardi** oluşur.

Arter ve venlerde hakim olan sistem sempatik olduğu için blokaj sonucunda **hipotansiyon** oluşur.

Siliyer kaslarda hakim olan sistem parasempatik olduğu için blokaj sonucunda **siklopleji** oluşur.

Dış salgılar üzerinde hakim olan sistem parasempatik olduğu için blokaj sonucunda kserostomi oluşur.

Mesanede hakim olan sistem parasempatik olduğu için blokaj sonucunda **üriner retansiyon** oluşur.

Ganglion blokajı sonucu oluşan etkiler aşağıdaki tabloda sunulmuştur.

	Baskın otonomik komponent	Gangliyon blokajı sonucu oluşan etki
Arterler	Sempatik	Vazodilatasyon
Venler	Sempatik	Dilatasyon
Kalp Hızı	Parasempatik	Taşikardi
İris	Parasempatik	Midriyazis
Siliyer kaslar	Parasempatik	Siklopleji
GİS	Parasempatik	Motilite azalması vb.
Mesane	Parasempatik	Üriner retansiyon
Salya / Tükrük	Parasempatik	Kserostomi
Terleme	Sempatik (kolinerjik)	Anhidroz
Genital sistem	Sempatik ve parasempatik	Ejakülasyon ve ereksiyon inhibisyonu

11. Aşağıdakilerden hangisi gangliyon blokörlerinin yan etkilerinden biri değildir? (Eylül-89)

A) Midriyazis B) Hipotansiyon
C) İmpotans D) İdrar retansiyonu
E) Midede hiperasidite

Doğru cevap: E

Gangliyon blokörler; parasempatik sistemi inhibe ettiği için mide asit sekresyonunu azaltır. Detaylı bilgi için; bir önceki sorunun açıklamasını inceleyiniz.

12. Açık açılı glokom tedavisinde aşağıdaki ilaçlardan hangisi oral yoldan kullanılır? (Eylül 2013 Orijinal)

A) Latanaprost B) Timolol
C) Asetazolamid D) Pilokarpin
E) Dorzolamid

Doğru cevap: C

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Glokom tedavisinde sistemik yolla kullanılan karbonik anhidraz enzim inhibitörü aşağıdakilerden hangisidir?** (Eylül 2013 BENZERİ)
>
> A) Travoprost B) Pilokarpin
> C) Metazolamid D) Dorzolamid
> E) Brinzolamid
>
> ***Doğru cevap: C***

Glokom tedavisinde kullanılan ilaçlarla ilgili detay bilgi içeren bir soru. Glokom tedavisinde kullanılan ilaçların bir çoğu topikal damla olarak kullanılmakla birlikte karbonik anhidraz grubu diüretiklerden asetalozamid, diklorfenamid ve metazolamid oral yolla alınan glokom ilaçlarıdır. Aynı grupta bulunan dorzolamid, brinzolamid ise sadece topikal yolla kullanılmaktadırlar.

Şıklardaki pilokarpin, Latanaprost, Timolol ise yine topikal kullanıma sahip glokom ilaçlarıdır.

"Glokom tedavisinde kullanılan ilaçlar" başlıklı tabloya bakınız.

13. Aşağıdaki ilaçlardan hangisi, humor aqueous yapımını azaltarak göz içi basıncını düşürür? (Nisan 2016 Orijinal)

A) Timolol **B)** Latanoprost
C) Pilokarpin **D)** Dipivefrin
E) Ekotiyafat

Doğru Cevap: A

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Aşağıdaki ilaçlardan hangisi, aköz hümörün dışa akımını artırarak göz içi basıncını düşürür?** (Nisan 2016 BENZERİ)
>
> A) Timolol B) Travoprost
> C) Karteolol D) Dorzolamid
> E) Brinzolamid
>
> ***Doğru cevap: B***

Göz içi basıncının artması ile karakterli glokom tedavisi, farmakolojinin özel alanlarından birisidir. Farklı etki mekanizmaları ile değişik ilaçlar kullanılır. Bu kez humor aqueous yapımını azaltarak etki gösteren bir ilaç sorulmuştur.

Primer glokomun 2 tipi bulunmaktadır:

Açık / Kapalı Açılı Glokom: Bu tip daha çok nöbetler şeklinde oluşur. Anterior kameradan gerçekleşen drenaj bozulmuştur. Bu nedenle irisin dilate olması, aköz humör drenajının gerçekleştiği kornea ve silier body arasındaki açıyı kapatarak glokomun şiddetini daha da arttırır. Akut tedavide sadece kolinomimetikler ve osmotik ajanlar kullanılır.

Kronik Açık Açılı Glokom: En sık görülen tiptir. Görme alanı daralması ile karakterizedir. Tedavide; lokal β-blokörler, kolinerjikler, sempatomimetikler karbonik anhidraz inhibitörleri kullanılır.

Pupiller bloğu olmayan dar açılı glokomda gözde midriasiz oluşturan maddeler tedavide kullanılmaz. (Örnek: Sempatomimetikler, Parasempatolitikler)

Tedavi Yaklaşımı:

Ya aköz humör salınımı azaltılır (silier body tarafından)

Ya da aköz humör akışı arttırılır (trabeküler ağ ve üveoskleral yolaktan)

Aköz drenajını arttıranlar;

- Kolinomimetikler (Miyotikler): Pilokarpin, Karbakol, Demekaryum, Ekotiyofat...
- Prostoglandin F2alfa analogları: Latanoprost, Bimatoprost, Travoprost

Aköz sentezini azaltanlar;

- Beta blokörler; Timolol, Karteolol, Betaksolol
- Karbonik anhidraz inhibitörleri; Asetazolamid (Sistemik), Dorzolamid ve Brinzolamid (Topikal)

Her ikisini de yapan ;

- Alfa2 agonistler; Brimonidin, Apraklonidin

"Açık Açılı Glokom tedavisinde kullanılan ilaçlar" başlıklı tabloya bakınız.

Ergot Alkaloidleri, Ganglion Stimülanları, Blokörleri ve Glokom Tedavisi İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Aşağıdaki reseptörlerden hangisinin uyarılması otonomik olmayan sonuçlar oluşturması daha olasıdır...** Nikotinik (Nikotinik reseptörler sadece otonom sinir sisteminde değil, aynı zamanda çizgili kas-sinir kavşağında da bulu- nur. Bu nedenle nikotinik uyarı somatik etkiler gibi ekstraotonomik sonuçlara neden olabilir.)
2. **Hipertansif kriz tedavisinde kullanılan en kısa etkili ganglion blokörü...** Trimetafan kamsilat
3. **Hem ganglion hem de nöromusküler kavşaktaki nikotinik reseptörleri bloke eden toksin...** Bungarotoksin
4. **Vitreus hacmini azaltan ve gokom krizinde kullanılan ilaç...** Mannitol
5. **İnflamasyonda kontrendike olan glokom ilacı...** Prostoglandin F2alfa analogları
6. **Glokom tedavisinde topikal yolla kullanılan karbonik anhidraz enzim inhibitörü...** Dorzolamid ve brinzolamid
7. **Alfa2 agonist glokom ilacı...** Brimonidin, apraklonidin
8. **Ergot zehirlenmesinde kullanılan ajan hangisidir...** Na nitroprussiyat
9. **Nikotinin düzeyini azalttığı 3 önemli hormon...** HDL, LH ve prolaktin
10. **Glokom tedavisinde PGE1 analogları değil PGF2alfa analogları (latanoprost...) kullanılır.**

Glokom tedavisinde kullanılan ilaçlar

	Mekanizma	Özellikler
Kolinerjikler		
- Pilokarpin (topikal) - Fizostigmin (topikal) - Ekotlofat (topikal) (etki süresi uzundur "100 saat" - Demkaryum (topikal)	Silier kas kasılması sonuu aköz hümör out-flow artışı	Alkaloid yapıdadır. Antikolinesteraz yapıda ilaçlardır.
Karbakol		Kolin esteridir
Diüretikler		
- Asetozolamid (oral) - Metazolamid (oral) - Dorzolamid (topikal) - Brinzolamid (topikal)	Aköz hümör oluşumunda bikarbonat inhibisyonu ile azalma	Glokomda beta blokörlerden öne ilk tercih edilecek ilaç grubudur.
Prostaglandinler		
- Latanoprost (topikal) - Uinoproston (topikal) - Bimatoprost (topikal) - Travoprost (topikal)	Out-flow artışı	Glokomda beta blokörlerden öne ilk tercih edilecek ilaç grubudur.
Alfa agonistler		
- Adrenalin (topikal) - Dipivefrin (topikal)	Out-flow artışı	Dipivefrin adrenaline dönüşerek katekolaminerjik yan etkiler oluşturabilir.
Selektif alfa2 agonitler		
- Adrenalin (topikal) - Brimonidin (topikal)	Aköz hümör sekresyonunda azalış . Aköz hümörün uveoskleral out-flow artışı	Apraklonidin SSS'e geçmez. Lipofilik kornea penetrasyonu iyidir.
Beta blokörler		
- Betaksolol - Timolol - Karteolol - Levobunolol - Metipranolol - Metapranolol	Aköz hümör sekresyonunda azalış .	Betassalol tek beta-1 selektif blokördür. Etki gücü en zayıf olandır. Beta-2 blokajı yapmadığı için nefes darlığına neden olmaz.

Açık açılı glokomda kullanılan ilaçlar

	Mekanizma	Uygulanış yolu	Özellik
Kolinomimetikler			
Pilokarpin, karbakol, fizostigmin, ekotiyofat, demekaryum	Siliyer kas kasılması, trabeküler ağın açılması; outflow artışı	Topikal damla veya jel; yavaş salınımlı plastil film	
Alfa agonistler			
Nonselektif Epinefrin Dipivefrin	Outflow artışı	Topikal damla	
Alfa2 selektif Aproklonidin Brimonidin	Aköz sekresyon azalması	Topikal	Asıl etkileri sempatolitiktir.
Beta blokörler			
Timolol, Betaksolol, Karteolol, Levobunolol, Metipranolol	Silier epitelden aköz sekresyon azalması	Topikal damla	Astım atağını arttırabilirler, verapamille kullanıldığında AV blok oluşturabilirler.
Ozmotik diüretikler			
Mannitol			Akut glokom krizinde sistemik kullanılır.
Karbonik anhidraz inhibitörleri			
Dorzolamid Brinzolamid	HCO_3^- eksikliğine bağlı aköz sekresyon azalması	Topikal	
Asetazolamid Diklorfenamid Metazolamid		Oral	Sistemik olarak glokom tedavisinde kullanılırlar.
Prostaglandinler			
Latanoprost Bimatoprost Travoprost Unoproston	Outflow artışı	Topikal	Göz ve kirpiklerde renk değişikliği, pigmentasyon oluşturabilirler. Glokomda en yaygın kullanılan ilaçlardır.



KARDİYOVASKÜLER SİSTEM FARMAKOLOJİSİ

KALP YETMEZLİĞİ

1. Aşağıdakilerden hangisi akut konjestif kalp yetmezliğinde kullanılan β-adrenerjik reseptör agonistidir? (Nisan 2015 Orijinal)

A) Nitrogliserin
B) Furosemid
C) Dobutamin
D) Hidralazin
E) Digoksin

Doğru cevap: C

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Aşağıdaki ilaçlardan hangisi; adrenerjik beta reseptörleri uyaran, adenilat siklaz enzimini aktive eden, hücre içinde cAMP düzeyini artıran ve kontraktilite gücünü arttıran kalp yetmezliği ilacıdır?** (Nisan 2015 BENZERİ)
>
> A) Nitrogliserin
> B) Furosemid
> C) Dobutamin
> D) Hidralazin
> E) Digoksin
>
> *Doğru cevap: C*

Konjestif kalp yetmezliğinde kullanılan ilaçların etki mekanizmalarını sorgulayan bir sorudur. Seçeneklerde yer alan ilaçların konjestif kalp yetmezliğinde kullanımı söz konusudur ancak içlerinden sadece bir tanesi bu etkiyi kalpteki β-adrenerjik reseptörleri uyararak yapmaktadır.

Dobutamin, akut konjestif kalp yetmezliğinde kullanılan β–adrenerjik reseptör agonistidir. Gs kompleksi uyarılınca, adenilil siklaz aktive olur. Artan cAMP üretimi, protein kinaz A ile kalsiyum kanallarının fosforliasyonuna ve hücre içine kalsiyum girişine neden olur. İntraselüler kalsiyum artışa bağlı pozitif inotropik etki oluşur.

Nitrogliserin, organik nitratlar grubunda yer alır ve tüm düz kasları, açığa çıkardığı nitrik oksid aracılığı ile gevşetir.

Furosemid bir kıvrım diüretiğidir. Henlenin çıkan kolunda gerçekleşen Na/K/2Cl şeklinde olan üçlü kotransportu inhibe ederek vücuttan sodyum ve suyun atılımını arttırır.

Hidralazin direkt etkili arterioler vazodilatör bir ilaçtır. Damar endotelinden nitrik oksid salıverilmesini artırır.

Digoksin kalpte Na/K ATPaz enzim inhibitörü, pozitif inotropik ilaçtır.

2. Kalp yetmezliğinin acil tedavisinde kullanılan dobutamin aşağıdaki reseptörlerden hangisi üzerine uyarıcı etkisi sebebiyle kullanılır? (Eylül 99)

A) Beta adrenerjik reseptörler
B) Alfa adrenerjik reseptörler
C) Kolinerjik reseptörler
D) Dopamin D2 reseptörleri
E) Seratonerjik reseptörler

Doğru cevap: A

Dobutamin gibi ilaçlar beta1 reseptörleri uyararak, kalbin hızını ve kontraktilite gücünü arttırır. Detaylı bilgi için bir önceki sorunun açıklamasını inceleyiniz.

"Kalp yetmezliğindeki patofizyolojik mekanizmalar ve ilaçların etkileri" başlıklı şekile bakınız.

3. Dopamin, yüksek doz dışında; düşük ve fizyolojik dozlarda uygulandığında aşağıdaki etkilerden hangisi görülmez? (Eylül 2012)

A) Renal kan akımında artış
B) Glomerüler filtrasyonda artış
C) Kalp kontraktilitesinde artış
D) Renal sodyum atımında artış
E) Periferik vasküler kasılma

Doğru cevap: E

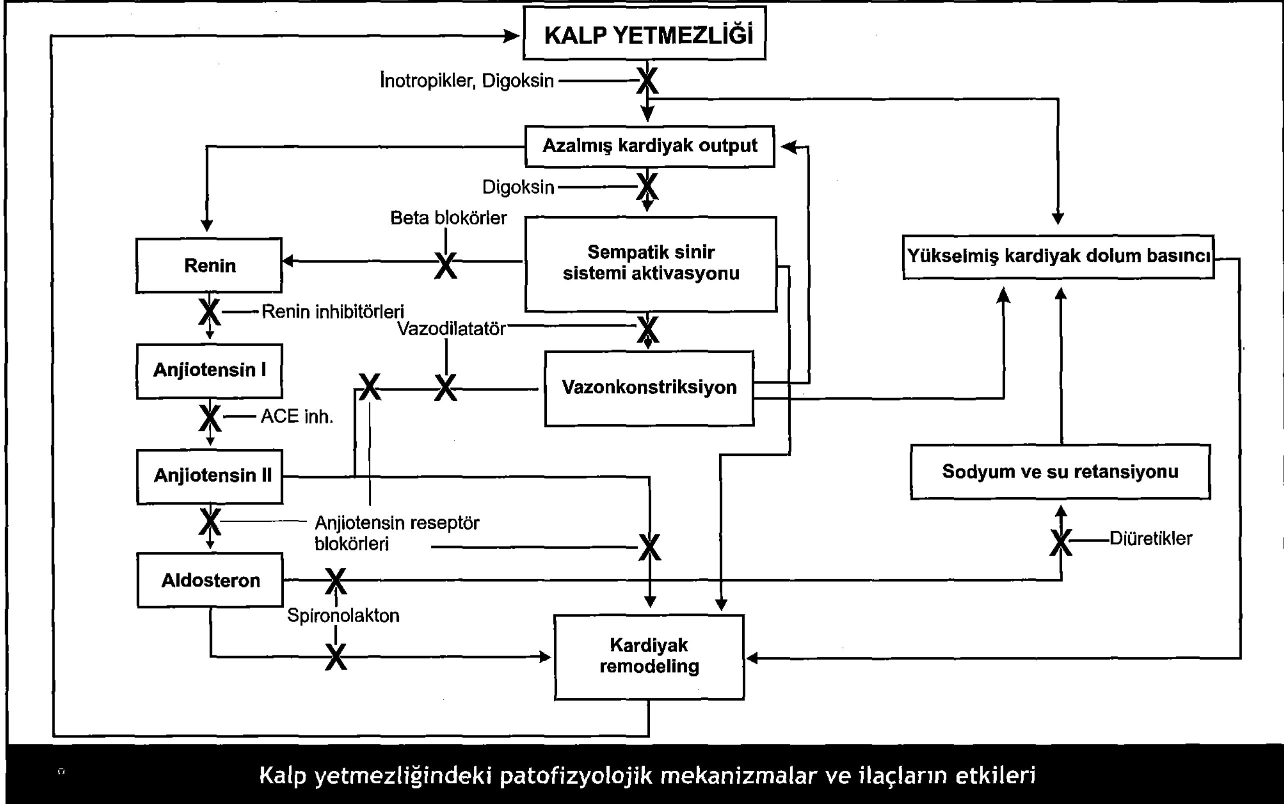
Dopamin'in etkileri dozuna göre değişiklik gösterebilmektedir. Yüksek dozlarda alfa reseptörler uyarılacağı için periferde vasküler kasılmalar gelişebilir.

Dopamin'in Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri Düşük doz (2 gr/kg)

- Renal damarlarda vazodilatasyona bağlı: Hipotansiyon gelişir. Glomerüler filtrasyonda artış olur. Renal sodyum atımı artar.
- D2 aktivasyonuyla: Sempatik sistemden norepinefrin salınımı inhibe olur
- Renal tübül epiteline: Direkt etki ile prodiüretik etki gösterir

Orta doz (2-5 gr/kg)

- Kardiyak kontraktilitede ve norepinefrin salınımında artış gözlenir



Kalp yetmezliğindeki patofizyolojik mekanizmalar ve ilaçların etkileri

Yüksek doz (5-15 gr/kg)

- Adrenerjik reseptörlerin aktivasyonu ile periferik arterlerde ve venlerde vazokonstriksiyon sonucu: Hipertansiyon gelişir
- Gelişen taşikardi koroner arter hastalığı olan hastalarda kardiyak iskemi riskini arttırır.

4. Aşağıdaki ilaçlardan hangisi kalp yetmezliğinin kronik tedavisinde kullanıldığında mortaliteyi arttırmaz? (Nisan 2003)

A) Milrinon **B)** Enalapril
C) Pimobendan **D)** Enoksimon
E) Amrinon

Doğru cevap: B

Kalp yetmezliğinde kullanılan ilaçların mortalite ve sağ kalım üzerine olan etkileri klinik soru olarak karşımıza çıkabilmektedir.

Enalapril, ACE (anjiotensin converting enzim) enzimini inhibe eder ve kalp yetmezliğinde mortaliteyi azaltır.

KALP YETMEZLİĞİNDE SAĞKALIM

- **Mortaliteyi azaltanlar**
  - o Beta blokörler (Karvedilol, Metoprolol, Bisoprolol, Nebivolol)
  - o ACE inhibitörleri (Enalapril)
  - o Anjiotensin reseptör blokörleri
  - o Aldosteron reseptör antagonisti: Spironolakton, Eplerenon
  - o Nitrat + Hidralazin
  - o Sakubitril
- **Mortaliteyi arttıranlar**
  - o Bipiridin türevleri: İnamrinon, Milrinon, Enoksimon
  - o Pimobendan

5. Aşağıdakilerden hangisinin kronik kalp yetmezliği tedavisinde yararı kanıtlanmamıştır? (Eylül 2005)

A) Angiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri
B) Fosfodiesteraz tip III inhibitörleri
C) Beta adrenerjik reseptör blokörleri
D) Nitrat ve hidralazin kombinasyonu
E) Anjiotensin AT1 reseptör blokörleri

Doğru cevap: B

Fosfodiesteraz III inhibitörleri; kalp yetmezliğinde mortaliteyi artırır. Ayrıntılı bilgi için bir önceki sorunun açıklamasını inceleyiniz.

6. Akut dekompanse kalp yetmezliğinde kullanılan, kalpte troponin C'ye bağlanarak ve kalsiyum duyarlılığını yükselterek kontraktiliteyi artıran ilaç aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 2017 Orijinal)

A) Levosimendan **B)** Dopamin
C) Moksonidin **D)** Dobutamin
E) İvabradin

Doğru cevap: A

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Akut kalp yetmezliğinde kullanılan fakat kronik yetmezlikte mortalite artırıcı etkileri nedeniyle tercih edilmeyen, fosfodiesteraz III inhibitörü ve kalsiyum duyarlaştırıcı etkisi olan ilaç aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 2017 BENZERİ)

A) Pimobendan
B) Spironolakton
C) Rilmenidin
D) Eplerenon
E) Aliskiren

Doğru cevap: A

Kalp yetmezliği tedavisinde farklı etki mekanizmalarına sahip pekçok ilaç kullanılır. Daha önceki sınavlarda da bu soruya benzer şekilde kalp yetmezliği ilaçları, "ilaç/etki mekanizması" şeklinde sorulmuştu.

Kalp yetmezliği tedavisinde kullanılan farklı ilaçlar aşağıda ayrıca toplu olarak sunulmuştur. Sorudaki seçenekler özelinde tekrar bakacak olursak;

Levosimendan ve pimobendan, miyokardın kalsiyuma duyarlığını arttıran bir ilaçtır. Pimobendan da bu grupta yer alır. (+) inotropik, vazodilatör ve fosfodiesteraz inhibitörü etkileri vardır. Troponin C'ye bağlanarak, miyofibrilleri Ca_{+2}'a karşı daha duyarlı hale getirir.

Dopamin, düşük dozda dopaminerjik reseptörleri aktive eder. Minimal adrenerjik etkiler, renal vazodilatasyon ve diürezi artırıcı etki gösterir. Orta dozlarda β1 uyarı ile myokard kontraktilitesi, kalp hızı ve kalp debisini artırır.

Moksonidin ve rilmenidin, santral etkili sempatolitiktir. Moksonidin, rilmenidin gibi klonidin benzeri bu ilaçlar; çoğunlukla imidazol reseptörleri üzerinden etki gösterirler. Antihipertansif olarak kullanılırlar.

Dobutamin, kalpteki β1 adrenerjik reseptörleri selektif olarak aktive eden pozitif inotropik ilaçtır.

İvabradin, kalpte sinüs düğümünde bulunan hiperpolarizasyon ile açılan Na kanallarının (IfNa/ hiperpolarizasyon ile açılan Na / katyon kanalı) spesifik inhibitörüdür. Kalpte kontraktilite ve kardiyak iletiyi etkilemeden kalp hızını izole olarak düşürülebilen bir ilaçtır.

Aliskiren, direk etkili renin inhibitörüdür. Hipertansiyon tedavisinde kullanılır .

Spironolakton ve eplerenon, aldosteron reseptör antagonisti diüretiklerdir. Kalp yetmezliğinde mortaliteyi baskılarlar. Hiperkalemi, asidoz, ve empotans gibi yan etkileri vardır..

KONJESTİF KALP YETMEZLİĞİ TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR

1. Diüretikler (tiazid türevleri, spironolakton, furosemid)
2. Aldosteron antagonistleri (spironolakton, eplerenon)
3. Oral vazodilatatörler
4. Parenteral vazodilatatörler
5. Renin-anjiyotensin-aldosteron sisteminin antagonistleri
   - ACE inhibitörleri (kaptopril, enalapril vb.)
   - AT1 Reseptör antagonistleri (ARB) (losartan, kandesartan, saralazin)
   - Renin inhibitörleri (aliskiren)
6. Vazopressin reseptör antagonistleri (tolvaptan)
7. Beta blokörler (metoprolol, karvedilol, bisoprolol, nebivolol)
8. Kardiyak glikozidler (digoksin, dijitoksin)
9. Beta agonistler ve dopaminerjik agonistler (dopamin, dobutamin, prenalterol, ksamaterol)
10. Fosfodiesteraz inhibitörleri (milrinon, inamrinon)
11. Miyokardın kalsiyuma duyarlığını arttıranlar (levosimendan, pimobendan)
12. Damar disfonksiyonunu hedefleyen tedaviler (allopürinol, statinler)
13. Natriüretik peptitler: ANP (karperitid), BNP (nesiritid)

7. Aşağıdaki antihipertansif ilaçlardan hangisi, konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir? (Nisan 2007)

A) Perindopril
B) Karvedilol
C) Verapamil
D) Klortalidon
E) Valsartan

Doğru cevap: C

Verapamil belirgin kardiyodepresan etkisi nedeniyle sistolik kalp yetmezliğinde kontrendikedir. Ancak diyastolik kalp yetmezliğinin tedavisinde kullanılabilirler.

KALP YETMEZLİĞİNDE İLAÇ SEÇİMİ

- Akut kalp yetmezliğinde: Bipiridin türevleri, Natriüretik peptidler, Pozitif inotropikler
- Kronik kalp yetmezliğinde: ACE inhibitörleri, Anjiotensin reseptör blokörleri, Beta blokörler
- Sistolikte endike, diyastolikte kontrendike: Dijitaller
- Diyastolikte endike, sistolikte kontrendike: Kalsiyum kanal blokörleri
- Hem sistolikte hem de diyastolikte endike (Dekompanse KY hariç): Beta blokörler

8. Aşağıdakileıden hangisi, fosfodiesteraz III'ü inhibe eden bipiridin türevi inotropik bir ilaçtır? (Nisan 2012)

A) Digitoksin
B) Lizinopril
C) Milrinon
D) Hidralazin
E) Uvabain

Doğru cevap: C

Seçeneklerdeki tek fosfodiesteraz III inhibitörü; milrinon'dur.

Digitoksin ve Uvabain: Bunlar dijitallerdir. Bu ilaçlar; NA-K ATPaz pompasının inhibitörüdür. Bu pompanın inhibisyonu sonucu hücre içi Ca düzeyi artar.

Lizinopril: Bu ilaç ACE inhibitörüdür. Bu enzimin inhibisyonu sonucu anjiotensin-II enzimi oluşamaz ve güçlü vazodilatör bir madde olan bradikinin ise yıkılamadığı için birikir.

Hidralazin: Güçlü vazodilatör bir ilaçtır. Doğrudan guanilat siklaz enzimini inhibe ederek damar düz kaslarında dilatasyona yol açar.

BİPİRİDİN TÜREVLERİ:

Milrinon / İnamrinon (= Amrinon) / Vesnarinon / Enoksimon

- **Etki mekanizmaları:** Fosfodiesteraz (PDE) III enzim inhibisyonu
  - o PDE III, cAMP yıkımını sağlayan bir enzimdir
  - o Yıkımı azalan cAMP artınca, protein kinaz A aktive olur
  - o Kalsiyum kanalları fosforlanınca hücre içine kalsiyum girişi artar, pozitif inotropi gelişir
  - o Aynı zamanda vazodilatayona neden olurlar. Bu nedenle kendilerine inodilatatörler (inotropik+ vazodilatatör) de denir.
- Trombositopeni yapabilen: İnamrinon'dur (toplatıldı)
- Görece yan etkisi az olan: Milrinon'dur
- Kronik kullanımda mortaliteyi arttırdıkları gösterilmiştir. Milrinon günümüzde sadece akut ve dekompanse KY'de intravenöz kullanılır.

Kalp Yetmezliği ile İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **İstaroksim: Na/K ATPaz inhibitörü, (+) inotropik ilaç**
2. **Konjestif kalp yetmezliğinde mortaliteyi azaltan ilaç grupları;** Beta blokörler (karvedilol, metoprolol, bisoprolol, nebivolol), Aldosteron reseptör antagonisti (Spironolakton...), Anjiotensin converting enzim (ACE) inhibitörleri (Enalapril...), Anjiotensin reseptör blokörleri (ARB) (Losartan...), Nitrat + hidralazin kombinasyonu
3. **Natriüretik peptidleri yıkan Nötral endopeptidaz (NEP) enziminin inhibitörü olan kalp yetmezliği ilacı...** Kandoksatrilin
4. **ANP preparatı...** Karperitid
5. **BNP preparatı...** Nesiritid
6. **Ürodilatin analoğu...** Ularitid
7. **Sakubitril: Nötral endopeptidaz inhibitörüdür. Bir ARB (Anjiyotensin reseptör blokörü) olan valsartan ile kombine preparatı vardır.**
8. **Omekamtiv mecarbil: Miyozin aktin bağlanma aktivitesini arttırarak etki oluşturur.**
9. **Dijital preparatlarının kalp yetmezliği tedavisinde mortalite üzerine etkisi yoktur.**
10. **Aşağıdakilerden hangisi sistolik kalp yetmezliğinde kontrendike; ancak diastolik kalp yetmezliğinde endikedir...** Kalsiyum kanal blokörleri
11. **Aşağıdakilerden hangisi sistolik kalp yetmezliğinde endike; ancak diastolik kalp yetmezliğinde kontrendikedir...** Dijital
12. **Aşağıdakilerden hangisi hem sistolik kalp yetmezliğinde hem de diastolik kalp yetmezliğinde endikedir...** Beta blokör

DİJİTALLER

1. Dijitoksin ile ilgili olarak aşağıdaki ifadelerden hangisi doğrudur? (Eylül 2003)

A) Yalnızca parenteral yolla kullanılır
B) Plazma yarı ömrü 1 saattir
C) Vücutta metabolize edilmez
D) Plazma proteinlerine bağlanmaz
E) Yağda yüksek oranda çözünür

Doğru cevap: E

Dijitoksin; lipofilik dijitaldir. Yağda yüksek oranda çözünür. Detaylı bilgi için aşağıdaki tabloyu inceleyiniz.

Dijital preperatları

Özellik	Uvabain	Digoksin	Dijitoksin
Yapı	En hidrofilik	Hidrofiik	Lipofilik
Plazma proteinlerine bağlanma	Düşük	Orta	Yüksek
Oral biyoyararlanım	Düşük	Orta	Yüksek
Metabolizma oranı	Düşük	Orta	Yüksek
Yarı ömür	Kısa	Orta	Yüksek
Eliminasyon organı genellikle	Böbrek	Böbrek	Karaciğer

2. Digoksin için verilen özelliklerden aşağıdakilerden hangisi yanlıştır? (Nisan-92)

A) Böbrek yoluyla itrah edilir.
B) Plazma yarılanma ömrü en uzun olan dijital türevidir.
C) Proteine düşük oranda bağlanır.
D) Gastrointestinal sistemden absorbe olabilir.
E) Parenteral kalsiyum uygulaması sırasında kullanılmaz.

Doğru cevap: B

Dijitoksin'in plazma yarılanma ömrü digoksinden daha yüksektir. Dijitoksinin lipofilitesi daha fazla olduğu için yarı ömrü uzundur, plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır ve büyük oranda karaciğerden atılır. Digoksinin ise hidrofilitesi fazla olduğu için yarı ömrü kısadır, plazma proteinlerine düşük oranda bağlanır ve büyük oranda böbreklerden atılır.

Bir önceki sorunun açıklamasına bakınız...

3. Aşağıdakilerden hangisinin plazma yarılanma ömrü ve total klirensi; karaciğer yetmezliğinde önemli oranda değişmez? (Nisan-97)

A) Uvabain
B) Diazepam
C) Fluoksetin
D) Amfetamin
E) Parasetamol

Doğru cevap: A

Uvabain; en hidrofilik dijitaldir. Yüksek oranda böbrekten atıldığı için karaciğer yetmezliğinde önemli bir problem oluşturmaz.

Bir önceki sorunun açıklamasına bakınız...

4. Dijital alan hastada aritmi gelişirse ilk önce aşağıdakilerden hangisi yapılır? (Eylül-88)

A) Dijital kesilir **B)** Diüretik kesilir
C) K^+ verilir **D)** Fenitoin verilir
E) Elektrolit kontrolü yapılır.

Doğru cevap: A

Basit bir mantık yürütmeyle de rahatlıkla yanıtlanabilecek bir soru. Dijital AV düğümünde hem direkt hem de vagal etkileri ile efektif refrakter periyotu uzatır ve böylece atrioventriküler iletimi yavaşlatır. Parasempatik etkiyi arttırarak SA atım hızını azaltır. Toksik dozlarda kalbin tüm kesimlerinde otomasiteyi arttırır. Prematür ventriküler atımlar ve fibrilasyon yapabilir.

5. Aşağıdaki antiaritmiklerden hangisi dijital zehirlenmesine bağlı ventriküler aritmi tedavisinde kullanılır? (Eylül- 97)

A) İntravenöz lidokain **B)** Oral lidokain
C) Oral amiodaron **D)** İntravenöz amiodaron
E) İntravenöz verapamil

Doğru cevap: A

Amidaron ve verapamil; antiaritmikdir ama dijitallerin etkisini arttırdığı için kullanılmaz. Bu hastalarda gelişme ihtimali yüksek olan ventriküler aritmiler için; kalbi deprese edici etkisi çok düşük olan intravenöz lidokain kullanılır.

Dijital İntoksikasyon Tedavisi

- Kardiyak stabilizasyon bozuk ise **ilk** yapılacak işlem: İlaç alımını kesmektir.
- Gastrointestinal ve göz ile ilgili bulgular varsa ilaç kesmeye gerek yoktur, dozu azaltmak yeterli olabilir.
- İlk bakılacak elektrolit: **Potasyum/Magnezyum** düzeyidir.
  - o Sıklıkla duyarlılığı arttıran iyon bozukluğu hipokalemi olduğu için, ayrıca kardiyak otomatizmayı inhibe edecekleri için.
  - o Dikkat: Hipokalemi dijitallerin oluşturduğu bir etki değildir! Başka bir nedenden dolayı hasta hipokalemi var ise, dijitallere gelişebilecek duyarlılık artışını önlemek için potasyum düzeyi düzeltilmelidir.
  - o Potasyum düşük olmasa da, AV ve ventriküler otomatisite artışı olan hastalara potasyum verilmelidir.
- Aritmi Tedavisinde: Lidokain (IV) → Fenitoin → Magnezyum → Pacemaker
  - o Genelde ventriküler aritmiler geliştiği için, özellikler ventriküllere etki edenler kullanılır
- Dijitoksin'in enterohepatik sirkülasyonunu azaltmak için: **Kolestiramin** verilebilir
- Nadiren AV geçişin hızlandırılması gereken durumlarda: **Atropin** gerekebilir
- Tedavide ilk yapılacak: **Digoksine özgü antikorun Fab segmenti** (Dijibind®) kullanılır
  - o Kimyasal antagonizma sağlar, en hızlı klinik düzelmeyi sağlayan tedavi şeklidir.
  - o Digibind'ın günümüzde preeklampsi ve eklampside faydalı olabileceği gösterilmiştir.
- Dikkat!
  - o Dijitalize bir hastada kardiyoversiyon kontrendikedir, çünkü aritmojenik ve artmış etki ortaya çıkar
  - o Diyaliz faydasızdır: Çünkü dijitaller çizgili kaslarda yoğun birikim gösterir

6. Aşağıdakilerden hangisi dijital zehirlenmelerinin tedavisinde yer almaz? (Nisan 2008)

A) Kinidin **B)** Potasyum verilmesi
C) Lidokain **D)** Kolestiramin
E) Digoksine özgü antikorun Fab segmenti

Doğru cevap: A

Kinidin dijitallere duyarlılığı arttırır. İntoksikasyonda kullanılması düşünülmemelidir.

4. sorunun açıklamasına bakınız...

Dijitallere Duyarlılığı Arttıran Faktörler

Terapötik penceresi dar olan ilaçlar oldukları için duyarlılığı arttıran faktörleri bilmek klinik açıdan önemlidir.

- **Hipo-iyon:**
  - o **Hipo**kalemi: En sık karşılaşılan durumdur, dijitallerin etki mekanizmasını güçlendirir
  - o **Hipo**natremi
  - o **Hipo**magnezemi (Dijital intoksikasyonunda kusmaya bağlı derinleşen hipomagnezemi; bu nedenle toksik etkinin artmasına neden olur)
  - o **İstisna**= **Hiper**kalsemi: Temel amacı hücre içi kalsiyum miktarını arttırmak olan bir ilacın etkisinin hiperkalsemide artması şaşırtıcı değildir
- **Hipokalemiye neden olabilen ilaçlar:**
  - o Loop diüretikler
  - o Tiazid türevi diüretikler (Tiaziler ayrıca hiperkalsemi de yapar)
  - o Glukokortikoidler
  - o Beta agonistler
  - o Glukoz infüzyonu
- **Kastaki sekestrasyonunu azaltarak plazma konsantrasyonunu arttıran durumlar / ilaçlar:**
  - o Kaşeksi: Dijitaller bu hastalarda çizgili kaslarda yeterince birikemeyince yükselen plazma konsantrasyonları ile etki artar
  - o Kinidin, Amiodaron, Flekainid
- **Eliminasyonunu / Metabolizmasını yavaşlatan durumlar:**
  - o Karaciğer yetmezliği
  - o Böbrek yetmezliği
  - o Hipotiroidi, Miksödem

7. Aşağıdaki tedavi yöntemlerinden hangisi dijital zehirlenmesinde <u>kullanılmaz</u>? (Eylül-87)

A) İntravenöz kalsiyum glukonat
B) İntravenöz lidokain
C) İntravenöz potasyum klorür
D) Ağızdan aktif kömür verilmesi
E) Ağızdan potasyum klorür verilmesi

Doğru cevap: A

İntravenöz kalsiyum glukonat, dijitallerin etkisini arttırır, verilmesi kontrendikedir.

Bir önceki sorunun açıklamasına bakınız...

8. Tiazid grubu bir diüretikle birlikte digoksin kullanan bir hastada aşağıdaki biyokimyasal parametrelerden hangisi <u>öncelikli</u> olarak izlenmelidir? (Ağustos 2017 Orijinal)

A) Plazma magnezyum düzeyi
B) Plazma kalsiyum düzeyi
C) Plazma potasyum düzeyi
D) İdrar magnezyum düzeyi
E) İdrar sodyum düzeyi

Doğru cevap: C

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Aşağıdakilerden hangisi hipopotasemiye yol açarak digoksin duyarlığında artışa neden olabilen bir ilaç <u>değildir</u>?** (Ağustos 2017 BENZERİ)
>
> A) Klortiazid B) Amfoterisin B
> C) Fenobarbital D) Salbutamol
> E) Furosemid
>
> ***Doğru cevap: C***

Sorunun esas hedefi, terapötik penceresi dar bir ilaç olan digoksine karşı duyarlığı artıran önemli bir faktörün hipopotasemi olduğunun bilinmesi ve bu duruma yol açan ilaçların irdelenmesidir. Bu anlamda bir ilaç etkileşimi sorusu olarak da düşünülebilir. Terapötik penceresi dar tüm ilaçlar için ilaç-ilaç etkileşimi soruları öncelikle akla getirilmelidir.

Digoksin duyarlığındaki artış sonucu ciddi advers etkiler oluşabileceğinden digoksin toksisitesi durumunda plazma potasyum düzeyine hemen bakılmalı ve gerekiyorsa potasyum tedavisi uygulanmalıdır.

Aşağıda yer alan tabloda digoksin duyarlığını artıran ve azaltan faktörler/ilaçlar yer almaktadır. Sorunun doğru cevabı olan **Fenobarbitalin,** hipopotasemiye yol açmadığına ve dijital duyarlığını azaltan bir CYP (Sitokrom p 450) stimülanı olduğuna dikkat ediniz.

Klortiazid, tiazid grubu bir diüretikdir.

Furosemid, loop diüretikdir.

Salbutamol, beta2 reseptör agonistidir.

Digital duyarlılığını etkileyen faktörler

Digital Duyarlılığını Arttıranlar	Digital Duyarlılığını Azaltanlar
HASTALIKLAR • **Hipotiroidi** • Kaşeksi (dijitalin iskelet kasına bağlanımını azaltır) • Böbrek yetmezliği → Digoksin duyarlılığı artar. • Karaciğer yetmezliği → Dijitoksin duyarlılığı artar. • Miksödem • Akut kardit • İleri yaş • Miyokard iskemisi/infarktüsü • Asidoz	**HASTALIKLAR** • **Hipertiroidi** • Kor pulmonale
ELEKTROLİT BOZUKLUKLARI • Hipokalemi • Hipomagnezemi • Hiponatremi • **Hiperkalsemi**	**ELEKTROLİT BOZUKLUKLARI** • **Hiperkalemi: Digitalin** Na-K ATPaz üzerine olan inhibitör etkisini baskılar). • Hipokalsemi
İLAÇLAR **P-glikoprotein** ve **CYP İnhibitörleri:** • Siklosporin • **Kinidin** • **Ketokonazol** • **İtrakanozol** • **Makrolid antibiyotikler (eritromisin, klaritromisin)** • **Verapamil-Diltiazem** **K düşüklüğü yapan bazı ilaçlar** • Diüretikler (Loop / Tiazid) • Amfoterisin B • Glukokortikoidler • β-agonistler • Glukoz infüzyonu **Digoksini çizgili kaslardaki bağlanma noktasından kovanlar** • **Kinidin** • Propafenon • Amiodaron • Flekainid **Digitalin renal atılımını azaltanlar** • **Spironolakton** • Kinidin • Eritromisin • Diltiazem • **Amiodaron** **Geniş spektrumlu antibiyotikler** • Tetrasiklin	**İLAÇLAR** **CYP (sit P 450) Stimülanları** • Fenobarbital • Fenitoin • Fenilbutazon • Rifampin **Absorbsiyonu Azaltan ilaçlar** • Magnezyum ve alüminyumlu antasidler • Neomisin • Kolestiramin • Sülfasalazin **Yenidoğan ve bebekler** **İleri yaş** → Kontraktiliteye olan etkisine duyarlılık azalırken, aritmojen etkiye duyarlık artar.

9. Aşağıdakilerden hangisi dijitoksin'in emilimini önler? (Nisan 2000)

A) Kortizon **B)** Kolestiramin
C) Kinidin **D)** Rezerpin
E) Halotan

Doğru cevap: B

Dijitoksin'in enterohepatik sirkülasyonunu azaltmak için kolestiramin verilebilir.

10. Dijital intoksikasyonunda aşağıdakilerden hangisi sıklıkla kullanılır? (Eylül-91)

A) İnsülin
B) Kalsiyum
C) Potasyum
D) Glukoz
E) Klor

Doğru cevap: C

Dijital intoksikasyonu olan kişilerde sıklıkla hipokalemi birlikteliği vardır. Bu nedenle bu hastalara potasyum replasmanı gerekebilir. Ayrıntılı bilgi için önceki soruların açıklamalarını inceleyiniz.

11. Aşağıdaki ilaçlardan hangisi jinekomasti yapar? (Eylül-89)

A) Klofibrat
B) Klorpromazin
C) Dijital
D) Hidralazin
E) Furosemid

Doğru cevap: C

Dijitaller karaciğerde östrojene dönüştüğü için uzun süreli kullanımda jinekomastiye neden olabilir.

DİJİTALERİN YAN ETKİLERİ

- Semptomlar: **İştahsızlık, Bulantı-kusma, Deliryum, Ajitasyon, Konfüzyon, Depresyon, Diyare, Abdominal ağrı, Baş ağrısı**
- İleti sisteminin aşırı yavaşlamasına bağlı: Her türlü aritmi gelişebilir, ancak en sık ventriküler aritmiler gözlenir. Hücre içi artan aşırı kalsiyum; aritmilerin önemli bir nedenidir.
  - o **AV bloklar**
  - o Ventriküler bigemini ve trigemini sonucu: **Ventriküler taşikardi, Ventriküler fibrilasyon**
- **Sarı-Yeşil Diskromatosi**
- Yaşlılarda **mezenterik iskemi**ler gelişebilir
- Karaciğerde estrojene dönüşerek: **Jinekomasti, Endometrium hiperplazisi, Libido azalması**

12. Aşağıdakilerden hangisi digoksin'in yan etkilerinden biri <u>değildir</u>? (Eylül 2011)

A) Ağız kuruluğu
B) Konfüzyon
C) Jinekomasti
D) Anoreksi
E) Bulantı

Doğru cevap: A

Diğer tüm seçenekler ihtimaldir, ancak dijitaller ağız kuruluğuna neden olmaz. Ayrıntılı bilgi için bir önceki sorunun açıklamasını inceleyiniz.

13. Dijital etkisini hücre içinde aşağıdaki iyonlardan hangilerini arttırarak gösterir? (Nisan-92)

A) Na - K
B) K - Mg
C) Na - Mg
D) Ca - Na
E) Mg - Ca

Doğru cevap: D

Dijitallerin pozitif inotropik etkisi hücre içinde arttırdıkları Na ve Ca üzerinden gelişir.

Dijitalerin Etki Mekanizması

- Na^+/K^+ATPaz pompasını inhibe ederler
- İlk olarak hücre içi sodyum (Na^+) artar
- İntraselüler Na^+'ya artışına bağlı Na^+/Ca^{2+} exchanger inhibe olur. Hücre içi kalsiyumun sodyum ile değişimi engellenir.
- Dolaylı yoldan intraselüler kalsiyum (Ca^{2+}) düzeyi artar
- Hücre içi Ca^{2+}düzeyi artınca miyositler daha güçlü kasılır (= **Pozitif inotropi** gelişir)
- Bu pompa kalbin ileti sisteminde de bulunur. Bu nedenle ileti sisteminde yavaşlama gözlenir. **Negatif kronotropi & Negatif dromotropi** gelişir. İndirekt parasempatomimetik etki oluştururlar

14. Kalp glikozidlerinin hücresel <u>temel</u> etki mekanizması aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 2007)

A) Na^+/K^+- ATPaz inhibisyonu
B) Na^+ konsantrasyonunun azalması
C) ATP düzeyinin artması
D) cAMP düzeyinin artması
E) Hücre içine Ca^{++} girişinin azalması

Doğru cevap: A

Bir önceki sorunun açıklamasına bakınız...

15. Aşağıdakilerden hangisi digoksinin kalp üzerindeki etkilerinden biridir? (Eylül 2002)

A) Kardiyak kontraktiliteyi arttırır
B) Purkinje sisteminde efektif refraktör periyotu uzatır
C) Otomatisiteyi ventriküllerde azaltır
D) Otomatisiteyi atriyum kasında azaltır
E) Aritmi oluşturmadan önce ST segmentini yükseltir

Doğru cevap: A

Dijitaller pozitif inotropik ve kronotropik etkisi olan; kalp yetmezliği tedavisinde kullanılan ilaçlardır.

Dijitallerin Kardiyak Etkileri

- **Sistolik basınç: Yükselir**
  - o Sistolik basıncı belirleyen primer parametre kardiyak output'tur. Kardiyak output 'u arttırdıkları için sistolik basıncı yükseltirler.
- **Diyastolik basınç: Düşer**
  - o Diastolik basıncı belirleyen primer parametre periferik vasküler rezistanstır. Periferik vasküler rezistansı vazodilatasyona neden olarak düşürdükleri için, diastolik basıncı düşürler.
- **Nabız aralığı (Sistol - Diastol): Genişler**
- **Koroner arter perfüzyon basıncı: Azalır**
  - o Kalp diastolde kanlandığı için, koroner arterler diastolde perfüze olduğu için
- **Kalp kası kontraksiyonu: Artar (= Pozitif inotropi)**
  - o Kardiyak miyositlerde hücre içi kalsiyum düzeyinin artması sonucu gelişir

- **Kalp hızı: Azalır (= Negatif kronotropi), AV geçiş hızı: Azalır (= Negatif dromotropi)**
  - o Kardiyak ileti sisteminin inhibisyonu sonucu gelişir (Parasempatomimetik etki)
- **Atriyum, AV nod ve** Purkinje liflerinde **(non-homojen olarak)** otomatizmayı arttırırlar. His-punkinje liflerinde **ve ventriküler liflerde** iletiyi depresse ederler. **Bu ilaçlara bağlı gelişen tipik** ventriküler ekstrasistol şekli; bigeminedir. **Daha yüksek konsantrasyonlarda ventriküler taşikardi ve fibrilasyon oluşur.**
- **Baroreseptör duyarlılığı artar.**

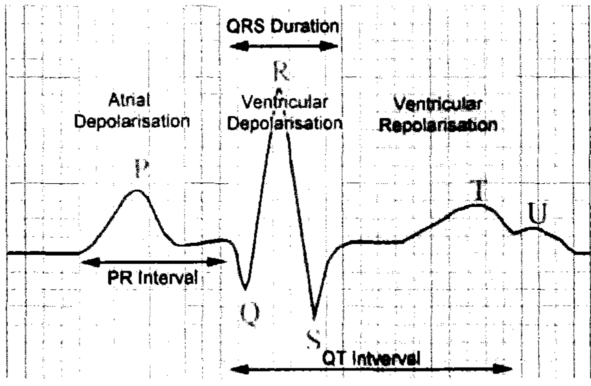
16. İntihar amacıyla aşırı doz digoksin alınması; aşağıdakilerden hangisine neden olmaz? (Nisan 2004)

A) Ventriküler ektopik aritmi
B) Atriyoventriküler düğümde iletimin hızlanması
C) Sinüs bradikardisi
D) Kardiak arrest
E) Ventriküler taşikardi

Doğru cevap: B

Diğitaller SA ve AV düğümü inhibe eder. Detaylı bilgi için bir önceki sorunun açıklamasını inceleyiniz.

- **PR:** Uzar (Negatif kronotropi)
  - o PR, atrium ve ventikül arası ileti süresini gösterir. Dijitaller kardiyak iletiyi yavaşlatır. Bu nedenle ileti süresini gösteren PR uzar.
- **QT:** Kısalır (Pozitif İnotropi)
  - o QT, ventriküllerin kasılma süresini gösterir. Dijitaller kardiyak kontraktiliteyi güçlendirir. Bu nedenle ventrikülerin hızla ve kısa sürede kasılmasını sağlar. Bu nedenle kasılma süresini gösteren QT kısalır.
- **ST:** Deprese olur
  - o Dijitaller, diastolik basıncı düşürerek koroner arter perfüzyon basıncı azalttıkları için miyokard'ta hafif iskemi geliştirirler. Bu nedenle bir iskemi bulgusu olan ST depresyonu gözlenebilir.
- **QRS süresi:** Değişmez
- **T dalgasında:** İnversiyon/düzleşme gelişir
- **Aksiyon potansiyel süresi:** Kısalır



Dijitallerin Elektrokardiyogram (EKG) Üzerine Etkileri

17. Aşağıdakilerden hangisi digoksin toksisitesinin belirti ve bulgularından biri değildir? (Nisan 2005)

A) Deliryum
B) Bulantı kusma
C) Sarı görme
D) Ventriküler ektopik aritmi
E) Atriyoventriküler düğümde iletim hızında artma

Doğru cevap: E

Diğitaller AV düğümü inhibe eder. Negatif dromotropik etkiye sahiptir. Daha önceki soruların açıklamasına bakınız.

18. Aşağıdakilerden hangisi kardiyak glikozidlerin etkilerinden biri değildir? (Eylül 2008)

A) Na^+-K^+-ATPaz'ın inhibisyonu
B) Pozitif inotropik etki
C) Hücre içi sitozolik Ca^{++} artışı
D) İndirekt parasempatomimetik etki
E) Baroreseptör duyarlılığında azalma

Doğru cevap: E

Dijitaller baroreseptör duyarlılığını azaltmaz. Diğer tüm seçenekler ihtimaldir. Daha önceki soruların açıklamasına bakınız.

Dijitaller İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Dijital kullanımında hücre içinde artan ilk iyon sodyumdur, daha sonra kalsiyum artar.**
2. **Digoksine karşı gelişen toleranstan sorumlu tutulan mekanizma Eubacterium lentum ile inaktivasyondur.**
3. **Sadece parenteral yoldan uygulanan, plazma proteinlerine bağlanmayan, en kısa etkili olan ve karaciğer yetmezliğinde güvenli olan dijital uvabaindir.**
4. **Dijitallerin semptomlu Wolf Parkinson White sendromunda kontrendike olmasının nedeni negatif dronotropik etkileridir.**
5. **Kolestiramin, dijitoksin intoksikasyonunda kullanılır.**
6. **Dijitalin oluşturma ihtimali en düşük olan aritmi...** Sinüzal taşikardi
7. **İHSS (idiopatik hipertrofik subaortik stenoz)' da endike olan ilaçlar...** Beta blokör ve kalsiyum kanal blokörü
8. **İHSS (idiopatik hipertrofik subaortik stenoz)' da kontrendike olan ilaçlar...** Nitrat ve dijital
9. **Dijitalin kasa sekestrasyonunu engelleyen, böbreklerden atılımını azaltan bu şekilde duyarlılığını artıran, aynı zamanda p glikoprotein ve CYP inhibitörü olan ilaçlar...** Amiodaron, Kinidin
10. **Dijital duyarlılığını artıran antibiyotik...** Tetrasiklin
11. **Dijitaller mezenterik iskemi yapar.**
12. **Dijital intoksikasyonunda sadece GİS ve görme ile ilgili bulgular var, kardiyak bulgu yok, ne yaparsın...** Dozu azalt
13. **Digoksin intoksikasyonunda kullanılan kimyasal antagonist aşağıdakilerden hangisidir...** Digoksine özgü antikorun Fab segmenti (Digibind)
14. **Dijitalin Kullanım Kontrendikasyonları...** İdiopatik hipertrofik subaortik stenoz (IHSS), Yüksek debili kalp yetmezliği, Kalp blokları, Miyokard infarktüsü, Semptomlu WPW sendromu, Akut miyokarditler
15. **Dijitalin Kullanım endikasyonları...** Sistolik, düşük debili kalp yetmezliği, atrial flutter, atrial fibrilasyon

DİÜRETİKLER

1. **Etkisini hücre çekirdeğinde göstermesi ve karaciğerde aktif metabolitine dönüşmesi nedeniyle, tam klinik etkinliği yavaş olarak birkaç gün içinde ortaya çıkan diüretik ilaç aşağıdakilerden hangisidir?** (Nisan 2016 Orijinal)

A) Amilorid
B) Spironolakton
C) Furosemid
D) Hidroklorotiazid
E) İndapamid

Doğru cevap: B

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Etkisini hücre içinde ve aktif metabolitine dönüşerek gösteren diüretik ilaç aşağıdakilerden hangisidir?** (Nisan 2016 BENZERİ)
>
> A) Amilorid
> B) Spironolakton
> C) Aksosemid
> D) Asetazolamid
> E) Klortalidon
>
> ***Doğru cevap: B***

Soru diüretiklerle ilgili bir soru gibi görünse de aslında genel farmakolojinin konularından biri olan reseptörlerin yerleşimi, etki mekanizmaları ve etkinin başlangıcı konusu ile ilgilidir. Reseptörü hücre çekirdeğinde olan ve bu nedenle de etkisi geç başlayan ve ilaç vücuttan uzaklaşsa bile etkisi devam eden bir ajan sorulmuştur.

Seçeneklerdeki tüm ilaçlar diüretik etkilidir. İçlerinde reseptörü hücre içinde olan spironolaktondur. ***Aldosteron reseptör antagonistlerinin (spironolakton, eplerenon); etki etmesi için tübül içine girmesi gerekmez. Diğer tüm diüretiklerin etki etmesi için tübül içine girmesi gerekir. Spironolakton bir ön-ilaçtır. Aktif metaboliti kanrenon'dur.***

ALDOSTERON RESEPTÖR BLOKÖRLERİ (Spironolakton, Eplerenon, Drospirenon)

- **Etki mekanizması:** Aldosteron reseptörlerini bloke eder. Diğer diüretikler gibi etki etmeleri için tübül içine girmleri gerekmez.
- **Etkisi:** Geç başlar.
  - o Çünkü aldosteron reseptörleri hücre içinde bulunur, bu reseptörlere bağlanmak için zaman gerekir.
- **Spironolakton'un aktif metaboliti:** Kanrenon'dur
- **Sirozlu hastalarda ve kalp yetmezliğinde:** Öncelikli tercihtir o Çünkü bu hastalarda sağ kalımı arttırdığı gösterilmiştir
- **Ürik asit düzeyini etkilemediği için gut'lu hastalarda:** İyi tercihtir

HÜCRE İÇİ RESEPTÖRLER

- Nukleusta DNA'ya bağlanarak transkripsiyonu aktive ederler.
- **Etkileri belli bir gecikme (lag) periodundan sonra başlar ve agonist konsantrasyonu sıfıra indikten sonra da etkileri belli bir süre devam eder.**

Sitoplazmik Yerleşimli Reseptörler

Lipofilik hormonların reseptörleri

i. Glukokortikoidler (Kortizol)
ii. Mineralokortikoidler (Aldosteron): Aldosteron antagonisti **spironolakton,** mineralokortikoid (MR) reseptörüne bağlanır ve MR- spironolakton kompleksi nukleusa transloke olur (nukleusa taşınır) ve "aldosteron-induced" proteinler olarak isimlendirilen birçok genin ekspresyonunu regüle eder. Spironolaktonun aktif metaboliti kanrerondur.

Nükleer Yerleşimli Reseptörler

- ❐ Tiroid hormon reseptörleri
  - ➢ Tiroid hormon reseptörleri, ayrıca hücre membranında ve mitokondride de bulunabilir
- ❐ Estrojen, Androjen reseptörleri
- ❐ PPAR (Peroksizom proliferatör-aktive reseptör)
  - ➢ **PPAR-alfa:** Fibrik asit türevi hipolipidemik ilaçların etkilediği reseptördür
  - ➢ **PPAR-beta:**
  - ➢ **PPAR-gama:** Thiazolidinedion türevi oral antidiyabetiklerin (=Glitazonlar) etkilediği reseptördür.
- ❐ Vitamin A (Retinoidler) & Vitamin D reseptörleri

2. **Beraber kullanıldığında tiyazid grubu diüretiklerin etkisini <u>azaltan</u> ilaç aşağıdakilerden hangisidir?** (Eylül-87) (Nisan-88)

A) Aspirin
B) Kalp glikozidleri
C) Lityum
D) Kodein
E) Metildopa

Doğru cevap: A

Aspirin ve NSAİİ'ler böbrekte prostoglandin E2 ve prostasiklin sentezini inhibe ederek glomerüler filtrasyon hızını ve böbrek kan akımını azaltabilirler. Antinatriuretik etkileri vardır.

Tiyazidler, furosemid ve benzeri diüretik ilaçların natriüretik etkilerinde renal PGE2 ve prostasiklin sentezini artırmalarının katkısı vardır. Bu nedenle aspirin ve diğer NSAİİ'lerle bu ilaçların alınması ilaçların natriüretik, diüretik ve antihipertansif etkinliklerini azaltır.

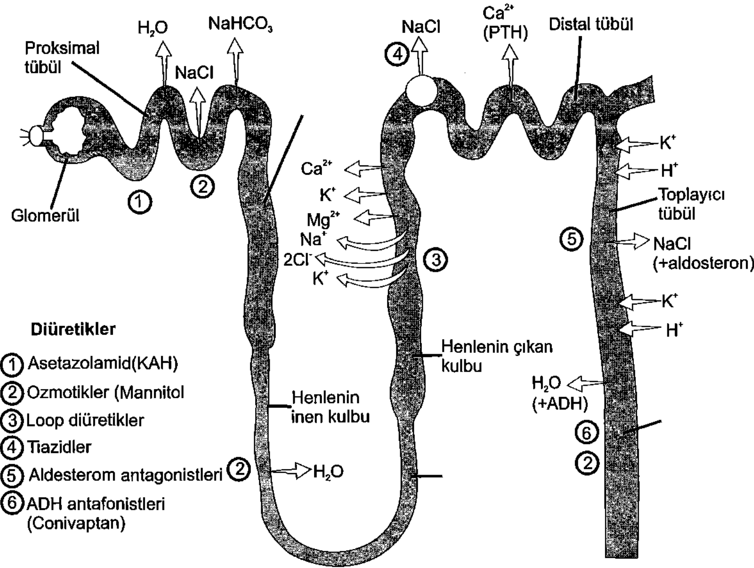
"Diüretiklerin Etki Mekanizmaları" başlıklı şekile bakınız.

3. **Tiyazid ile birlikte triamteren kullanımı sırasında; böbreklerden <u>özellikle</u> aşağıdakilerden hangisinin atılımı azaltılır?** (Eylül-88)

A) Sodyum
B) Potasyum
C) Klor
D) Kalsiyum
E) Fosfat

Doğru cevap: B

Tiyazid diüretikleri distal tübülde etkilidir. Na^+ ve Cl^- absorbsiyonunu azaltır. Toplayıcı tübüllere yüksek miktarda Na^+ gelmesi sonucu, burada K^+ ile Na^+



Na^+: Sodyum, K^+: Potasyum, NaCl: Sodyum klorür, H^+: Hidrojen, Ca^{+2}: Kalsiyum, H_2O: Su, Mg^{2+}: Magnezyum, PTH: Parathormon, ADH: Antidiüretik hormon, $NaHCO_3$: Sodyum bikarbonat

Diüretiklerin Etki Mekanizmaları

yer değiştirir ve hipokalemi görülür. Triamteren; eNac inhibisyonu ile potasyum atımını engeller. Tiyazidler hiperkalsemi yapar, ancak triamteren hipokalsemi yapar. Bu nedenle atımı azalacak en belirgin iyon; potasyum olıur.

Potasyum Tutucu Diüretikler

- Spironolakton
- Amilorid
- Triamteren

4. Diüretik amaçla tiyazid ve triamteren kombinasyonu kullanılan bir hastada; aşağıdaki iyonlardan hangisinin idrarla atılımı <u>artmaz</u>? (Nisan-92)

A) HCO_3 **B)** Mg^{++}
C) K^+ **D)** Na^+
E) Cl^-

Doğru cevap: C

Triamterem potasyum tutucu diüretiklerdendir. Detaylı bilgi için bir önceki sorunun açıklamasını inceleyiniz.

5. Yapı olarak tiyazid grubu diüretiklere benzeyen antihipertansif ilaç; aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül-89)

A) Furosemid **B)** Diazoksit
C) Mannitol **D)** Aminofilin
E) Asetazolamid

Doğru cevap: B

Diazoksit, yapı olarak tiyazidlere benzer. Diüretik etkisi yoktur.

ÖZELLİKLİ TİAZİD TÜREVLERİ

- **Etkisi güçlü olan:** Politiazid, Triklormetiazid
- **Etkisi zayıf olan:** Klorotiazid
- **Etki süresi uzun olanlar:** Klortalidon > İndepamid
  - o Klortalidon'un kardiyovasküler olay insidansını azalttığı gösterildi.
- **Etki süresi kısa olan:** Klorotiazid < Hidroklorotiazid
- **Yüksek biyoyararlanımı olan:** Politiazid, Bendroflumetiazid
- **Subdiüretik dozlarda vazodilatasyon yapan:** İndepamid'tir.

Furosemid, loop diüretikdir.
Mannitol, osmotik diüretikdir.
Asetazolamid, karbonik anhidraz enzim inhibitörüdür.
Aminofilin, ksantin türevi diüretikdir.

6. Aşağıdakilerden hangisi antihipertansif bir ilaçtır? (Nisan-88)

A) Papaverin **B)** İndapamid
C) İmipramin **D)** Aspirin
E) Naproksen

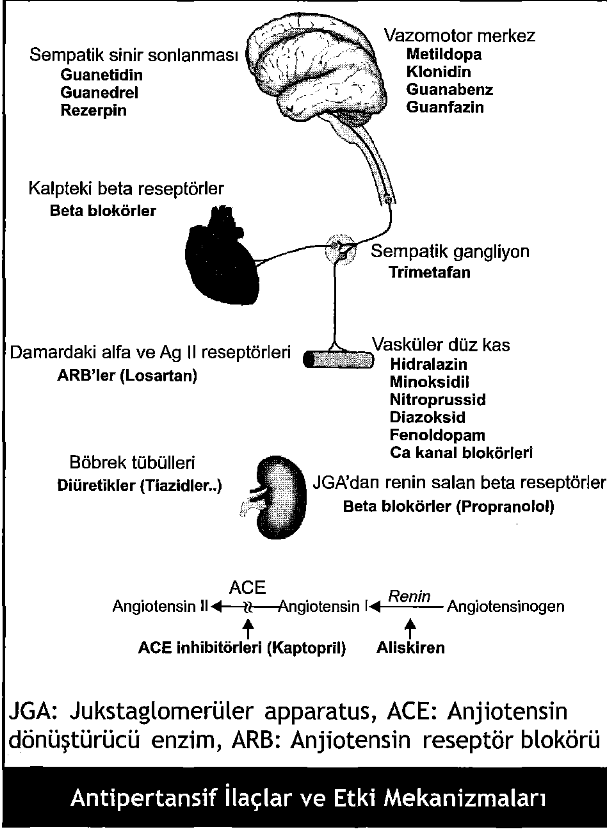
Doğru cevap: B

İndepamid; tiazid grubu diüretiktir. Hipertansiyon tedavisinde kullanılır.

Papaverin; periferik etkili vazodilatatördür, ereksiyon oluşturmak için kullanılır.

İmipramin; bir trisiklik antidepresandır.

Naproksen ve aspirin; birer NSAİİ'dir.



JGA: Jukstaglomerüler apparatus, ACE: Anjiotensin dönüştürücü enzim, ARB: Anjiotensin reseptör blokörü

Antipertansif İlaçlar ve Etki Mekanizmaları

7. **Aşağdakilerden hangisi tiazid grubu diüretiklerin etkilerinden biri <u>değildir</u>?** (Eylül 2013 Orijinal)

A) Hipokalemi
B) Hipokalsemi
C) Hiperlipidemi
D) Hipergilisemi
E) Hiperürisemi

Doğru cevap: B

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Hipokalemi, hiperglisemi ve hiperkalsemi yapan diüretik aşağıdakilerden hangisidir?** (Eylül 2013 BENZERİ)
>
> A) Spironolakton
> B) Tiazid grubu diüretikler
> C) Furosemid
> D) Asetazolamid
> E) Mannitol
>
> ***Doğru cevap: B***

Diüretiklerin çoğu hipo-iyon ve hiper-metabolizma yapar. Hiperkalsemi yapan istisna diüretik; tiazid grubu diüretiklerdir.

Tiazid grubu diüretikler yan etki olarak hiperkalsemi oluştururlar. Metabolik etkileri diğer diüretiklere benzer şekilde hiperlipidemi, hiperglisemi ve hiperürisemidir. Esansiyel hipertansiyon tedavisinde tiazidler ilk aşama ilaçlardandır.

TİAZİD TÜREVLERİ (Klortiazid/Klortalidon/İndapamid/Metolazon)

- Sülfonamid türevidir.
- Distal tübülün proksimal kesiminde Na ve Cl transport sistemini inhibe ederek etki ortaya çıkartır.
- Nefrojenik diyapetes insipidusta ilk tercihtir (Lityuma bağlı ise Amilorid).
- İdiopatik kalsiüri ve Ca taşlarının tedavisinde kullanılır.
- Hipertansiyonda ilk tercih edilmesi gereken diüretikler tiazid diüretiklerdir.
- **Diğer endikasyonları:** Ödem tedavisi, Nefrolitiazis

Yan Etkileri

- **Hiperkalsemi**
- Hiponatremi
- Akut kolesistit ve pankreatit
- Belirgin ereksiyon güçlüğü
- Glukoz toleransında azalma
- Hipersensitivite
- **SSS yan etkileri:** Vertigo, Baş ağrısı, Parestezi, Ksantopsi, Uyuşukluk

8. **Aşağıdaki antihipertansif ilaç gruplarından hangisi; erektil disfonksiyona diğerlerinden <u>daha sık</u> neden olur?** (Eylül 2006)

A) Alfa1 adrenoseptör blokörleri
B) Beta adrenoseptör blokörleri
C) Tiyazid grubu diüretikler
D) Kalsiyum kanal blokörleri
E) Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri

Doğru cevap: C

Erektil disfonksiyon insidansı tiyazid grubu diüretiklerde beta adrenerjik reseptör antagonistleri, kalsiyum kanal blokörleri, ACE inhibitörleri ve alfa1 reseptör antagonistleri gibi diğer antihipertansif ajanlardan daha sık görülmektedir. Fakat genelde iyi tolere edilir.

9. **Aşağıdakilerden hangisi potasyum tutan diüretiktir?** (Nisan-90)

A) Tiyazid türevleri
B) Furosemid
C) Civalı diüretikler
D) Triamteren
E) Karbonik anhidraz inhibitörleri

Doğru cevap: D

Aldosteron ve ADH'nın primer etki yeri toplayıcı kanallardır. ADH aynı zamanda distal tübülün distal kısımlarına da etkilidir.

Spironolakton aldosteron reseptörünü antagonize eder. Aldosteron ile toplayıcı kanallarda gelişen sodyum (Na^+) reabsorbsiyonu engellendiği için diüretik etkiye, aynı zamanda potasyum (K^+) ve hidrojen atomu (H^+) atımını engellendiği için hiperkalemiye neden olur.

Triamteren/Amilorid: Aldosteron'dan bağımsız bir şekilde direkt eNaC kanalını inhibe eder.

Potasyum tutucu diüretiklerin özellikleri

<u>Na+ Kanal (eNaC) inhibitörleri</u>	<u>Aldosteron Reseptör Antagonistleri</u>
• Triamteren • Amilorid	• Spironolakton • Kanrenon (spironolaktonun aktif metaboliti) • Eplerenon • Drospirenon

10. Potasyum tutan diüretik aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan-98)

A) Bumetanid **B)** Amilorid
C) Furosemid **D)** Tiyazid
E) Etakrinik asit

Doğru cevap: B

Bir önceki sorunun açıklamasını inceleyiniz.

11. Hiperkalsemide aşağıdakilerden hangisi <u>kullanılmaz</u>? (Nisan-91)

A) Furosemid
B) Klortiyazid
C) Spiranolakton
D) Mitramisin
E) Ozmotik diüretikler

Doğru cevap: B

Tiyazid grubu diüretikler (klortiyazid) diğer diüretiklerden farklı olarak hiperkalsemi yapmaya meyillidir. Hiperkalsemi tedavisinde kullanılması düşünülemez. Tiyazidler ayrıca hipokalemi, hiperglisemi, hiperürisemi, azotemi, hiponatremi ve hiperlipidemi yapar. Diğer ilaçlar hipokalsemik etkileri nedeniyle hiperkalsemi tedavisinde kullanılabilirler.

HİPERKALSEMİ TEDAVİSİ

- Renal kalsiyum atımını arttırmak için: **Serum fizyolojik + Furosemid**
- Kemik rezorpsiyonunu azaltmak için: **Aledronat, Pamidronat**
- Paratiroid bezinde kalsiyum duyarlılığını arttırmak için: ***Cinacalcet*** kullanılabilir

12. Hiperkalemi tedavisinde aşağıdakilerden hangisi <u>kullanılmaz</u>? (Nisan 2001)

A) Glukoz + İnsülin
B) Bikarbonat
C) Kalsiyum
D) Kayekselat
E) Beta blokör

Doğru cevap: E

Beta blokörler; renin sekresyonunu inhibe ettiği için hiperkalemi yapar, bu nedenle hiperkalemi tedavisinde kullanılmaz.

HİPERKALEMİ TEDAVİSİ

- K^+'un çoğu hücre içindedir ve intrasellüler K^+'un plazmaya geçmesi, plazma K^+ konsantrasyonunu belirgin şekilde etkiler. Na^+/K^+ ATPaz potasyumu hücre içine sodyumu da hücre dışına taşır.
- **Tedavi**, 10-20 ml I.V. % 10'luk **Ca glukonat**, glukoz+-insülin, salbutamol, kalsiyum rezonyum (kayekselat), sodyum bikarbonat uygulanır. Bunlardan sonuç alına-madıysa hemodiyaliz / hemofiltrasyon veya peritoneal diyaliz yapılır.

13. Hiperkalsemide tedavisinde kalsiyumu hızla düşüren ilaç aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül-93)

A) Klortiyazid **B)** Klortalidon
C) Furosemid **D)** İndapamid
E) Spironolakton

Doğru cevap: C

Furosemid Ca^{+2} ve Mg^{+2}'un henle kulpundan emilimini engeller. Bu etkisi sebebiyle hiperkalsemide kullanılabilen bir diüretiktir. Tiyazidler, distal tübüllere etkilidir ve diğer diüretiklerin aksine hiperkalsemi meydana getirirler. Ayrıntılı bilgi için bir önceki sorunun açıklamasını incleyiniz.

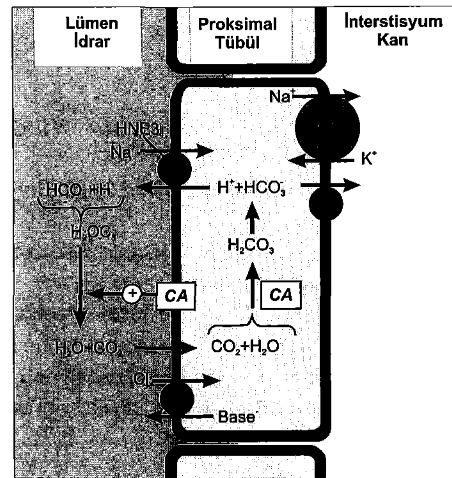
14. Aşağıdaki ilaçlardan hangisi; böbreklerden <u>en fazla</u> bikarbonat atılmasına neden olur? (Eylül 2004)

A) Hidroklorotiyazid **B)** Triamteren
C) Asetazolamid **D)** Etakrinik asit
E) Furosemid

Doğru cevap: C

Karbonik anhidraz enzim inhibitörleri (asetazolamid); böbreklerden bikarbonat atımını arttırır. Kalevi (alkali) diüreze neden olur.

- Karbonik anhidraz enziminin inhibisyonu, proksimal tübül hücrelerinde hidrojen (H+) atomunun sentezini engeller. Proksimal tübülden sodyum (Na+) reabsorbsiyonunun en önemli bedeli bu reaksiyon ile üretilen H+ atomudur. Hidrojen atomu üretilemeyince, Na+ reabsorbe edilemez ve kendi ile birlikte bulunduğu yere su çekerek diüretik etki oluşturur.
- Karbonik anhidraz enzimi aynı zamanda idrarda bulunan bikarbonatın (HCO3-) reabsorbe olması için de gereklidir. Bu enzim inhibe olunca, bikarbonat absorbe edilemeyeceği için idrar bazikleşir (Kalevi diürezis gelişir).



CA: Karbonik anhidraz, HCO^{3-}: Bikarbonat, Na^+: Sodyum, H^+: Hidrojen, H_2O: Su, CO_2: Karbondioksit

Asetazolamid'in Etki Mekanizması

15. Aşağıdaki diüretiklerden hangisi; idrarı alkali hale getirmek için kullanılır? (Eylül-97)

A) Furosemid
B) İndapamid
C) Asetazolamid
D) Klorotiazid
E) Klortalidon

Doğru cevap: C

Ayrıntılı bilgi için bir önceki sorunun açıklamasına bakınız...

16. Glokom ve absans nöbette kullanılabilen diüretik ilaç aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül-92)

A) Asetazolamid
B) Furosemid
C) Klortiyazid
D) Kaptopril
E) Etakrinik asit

Doğru cevap: A

Bir diüretik olan asetazolamidin hipertansiyon dışında pekçok kullanım alanı vardır. Bunlardan biri de glokom ve absansdır.

KARBONİK ANHİDRAZ İNHİBİTÖRLERİNİN ENDİKASYONLARI

- **Hipertansiyon**
  - Ancak antihipertansif etkilerine karşı tolerans sıktır ve bu etkileri zayıftır. Bu nedenle hipertansiyon tedavisinde genellikle tek başlarına kullanılmazlar.
- Plazma pH'sını düşürme / İdrar pH'sını arttırmak için (= Kalevi diürez oluşturmak için)
  - **Metabolik/ Respiratuar alkaloz tedavisinde:** Vücuttaki alkali yükü uzaklaştırmak için kullanılabiir
  - **Hipokalemik periyodik paralizi:** Alkaloza sekonder gelişen hipokalemiyi önleyerek paralizi tedavisi için kullanılabilir
  - **Santral tip uyku-apne sendromu:** Beyin omurilik sıvısını (BOS) asitleştirerek, santral sinir sistemindeki solunum merkezinin uyarılmasını arttırarak apne gelişimini önlemek için kullanılabilir
  - **Hiperfosfatemi**
- **Akut Dağ/Dağcı hastalığı (= Yükseklik hastalığı)**
  - **Klinik tablo:** Güçsüzlük, Uykusuzluk, Baş ağrısı, Bulantı
  - Beyin omurilik sıvısı (BOS) üretimini azaltır, kafa içi basıncı kısmen azaltır.
  - Ayrıca BOS'u asidifiye ederek ventilasyonu indükler.
- **İdiopatik intrakraniyal hipertansiyon:** BOS üretimini kısmen azaltabildikleri için kafa içi basıncın düşemsine yardımcı olabilirler.
- **BOS sızıntısını azaltmada**
- **Hiperfosfatemi tedavisi**
- **Marfan sendromlularda dural ektazi** tedavisinde faydalı oldukları gösterilmiştir.
- **Absans (= Pöti mal) nöbet** profilaksisinde: Absans nöbette, konvülziyon öncesi gözlenen hiperventilasyona bağlı gelişen respiratuar alkaloz etyolojik bir neden olarak kabul edilir. Ilımlı respitratuar alkolozu asetazolamid ile önlemek, nöbet gelişimini azaltır.
- **Glokom:** Glokom tedavisi (Çünkü karbonik anhidraz enzimi aköz humor sentezinde kullanılır)
- **İdrar yolu ürik asit taşı:** Ürik asit alkali idrarda daha fazla çözünür, taş gelişimi inhibe olur)
- **Asit ilaç intoksikasyonunda:** İdrar alkalize olunca filtrattaki asit ilaç iyonize olur, yani hidrofilikleşir. Böylelikle atılan ilacın reabsorbsiyonu engellenir ve intoksikasyon tedavisi sağlanır.

17. Asetazolamid kullanımı aşağıdakilerden hangisinde <u>kontrendikedir</u>? (Nisan-95)

A) Glokom
B) Kronik metabolik alkaloz
C) Dağ hastalığı
D) Karaciğer sirozu
E) Epilepsi

Doğru cevap: D

Asetazolamid H^+ üretiminin azalmasına neden olur. H^+ azalınca amonyağın amonyum haline dönüşümü azalır. Amonyak geri alınması artar ve amonyak retansiyonu olur. Bu durum sirozlu hastalarda amonyemiyi arttırarak hepatik komayı etkiler. Bu sebeple asetazolamidin siroz da kullanılması kontrendikedir.

18. Aşağıdakilerden hangisi asetazolamidin endikasyonlarından biri <u>değildir</u>? (Nisan 2005)

A) Glokom
B) Metabolik alkaloz
C) Siroz
D) Akut dağ hastalığı
E) Epilepsi

Doğru cevap: C

Asetazolamid amonyak birikimine neden olduğu için sirozda kullanılması kontrendikedir. Detaylı bilgi için bir önceki sorunun açıklamasını inceleyiniz.

KARBONİK ANHİDRAZ İNHİBİTÖRLERİNİN YAN ETKİLERİ

- **Asidoz:** Bu nedenle kronik obstritif akciğer hastalığında (KOAH) ve hiperkloremik asidozu olan hastalarda kullanılmamalıdır. Orak hücreli anemisi olan kişilerde oraklaşma riskini arttırırlar.
- **Hipokalemi**: Buna bağlı ekstremitelerde uyuşma hissi gelişebilir.
- **Amonyak retansiyonu:** Bu nedenle sirozlu hastada ve hepatik ensefalopatide kontrendikedirler.
- **Böbrekte kalsiyum taşları** : Çünkü kalsiyum taşları (kalsiyum-fosfat, kalsiyum-okzalat) alkali idrarda daha az çözünür, bu tip taşların gelişim ihtimali artar
- **Sulfonamid türevleridirler**: Bu nedenle sulfonamid türevi ilaçlarda gözlenebilen kemik iliği depresyonuna, cilt toksitelerine ve allerjiye neden olabilirler.
  - Sülfonamid türevi olan diüretikler: Karbonik anhidraz enzim inhibitörleri, Tiazid grubu diüretikler, Loop diüretikler

- **Diğer yan etkiler:** Parestezi, Samnolans, Gastirk asit sekresyonunun inhibisyonu

19. Aldosteron reseptör antagonisti olan diüretik ilaç; aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan-93)

A) Furosemid **B)** Triamteren
C) Spironolakton **D)** Klortiyazid
E) İndapamid

Doğru cevap: C

Spironolakton, epleronon, kanrenon ve drospirenon, aldosteron reseptörünü antagonize eden diüretiklerdir..

20. Tiyazid diüretiği aşağıdakilerden hangisinde <u>kullanılmaz</u>? (Eylül-93)

A) Kalp yetmezliği **B)** İdiopatik kalsiüri
C) Hipertansiyon **D)** Diyabetes mellitus
E) Oral kontraseptife bağlı ödem

Doğru cevap: D

Tiyazid grubu diüretikler; diyebetes mellitus'da glukoz intoleransına neden oldujları için tercih edilmez. Ancak ADH duyarlılığını arttırdıkları için; nefrojenik diyabetes inspidus'da kullanılır.

21. Aşağıdakilerden hangisi tiyazid diüretiklerin yan etkisi <u>değildir</u>? (Nisan-94)

A) Hipokalemi **B)** Hipernatremi
C) Hiperglisemi **D)** Hiperkalsemi
E) Hiperürisemi

Doğru cevap: B

Tiyazidler distal tübüllere etkili diüretiklerdir. Hiperkalsemi, hipokalemi, hiperglisemi, hiponatremi ve hiperürisemi yapar. Hipernatremi yapmaz.

Hiperglisemi, hiperürisemi, hiperlipidemi' yi en belirgin yapan diüretikler; Loop ve tiyazid diüretiklerdir.

22. Aşağıdakilerden hangisi diüretik etkisini; glomerüler filtratın ozmotik aktivitesini arttırarak gösterir? (Nisan- 96)

A) Klorotiyazid **B)** Mannitol
C) Asetazolamid **D)** Spironolakton
E) Klortalidon

Doğru cevap: B

Glomerüler filtratı artıran diüretikler (loop diüretikler, osmotikler); akut böbrek yetmezliği olan hastalarda öncelikli seçenektir. Mannitol, osmotik diüretikdir ve glomerüler filtratın osmotic aktivitesini artırır.

OSMOTİK ETKİLİ DİÜRETİKLER

Mekanizmaları

- İntravasküler kan hacmini arttırırlar. Glomerüler filtrasyonu arttırarak diüretik etki oluştururlar.
- Tübül içine girip osmotik etki ile bulundukları ortama su çekerler
- Primer etkili oldukları segment Henle inen koldur, sekonder olarak proksimal tübüldür.
- Diürez oluşturamalarına rağmen intravasküler hacimi arttırırlar. Bu nedenle; kalp yetmezliğinde ve hipertansiyon tedavisinde kullanılmazlar. Bu şekilde renal kan akımını arttırdıkları için akut böbrek yetmezliği olan kişilerde iyi bir seçenektirler.

Özellikli Osmotik Diüretikler

- Oral yoldan aktif olanlar: Gliserin, İsosorbid
- Kısa etkili olan: Mannitol (IV)
  - o Oral absorbsiyonu düşüktür. Diyare yapar. İntravenöz uygulanır.
- Uzun etkili olan: İsosorbid'tir
- Yüksek oranda metabolize olan & Hiperglisemiye neden olabilen: Gliserin Gliserin metabolize olunca glukoza

23. Uygunsuz ADH (antidiüretik hormon) salınım sendromu tedavisinde; aşağıdakilerden hangisi ADH'nın böbreklerdeki etkisini azalttığı için kullanılabilir? (Nisan-97)

A) Klorotiyazid
B) Furosemid
C) Etakrinik asit
D) Demeklosiklin
E) Nitroprussid

Doğru cevap: D

Nefrojenik diyabetes inspidus'a neden olarak; ADH'nın böbreklerdeki etkisini azaltan 2 önemli ilaç: Demeklosiklin, Lityum'dur.

UYGUNSUZ ADH SALINIM SENDROMU (SIADH)

- **Klinik bulgular**
  - o Dirençli hiponatremi vardır.
  - o Beyin ödemi bulguları vardır.
  - o Ancak hipertansiyon veya vücutta ödem gözlenmez.
- **SIADH nedeni olabilen ilaçlar**
  - o Selektif serotonin reuptake inhibitörleri (SSRI), Trisiklik antidepresanlar (TAD), Haloperidol, Sulfonilüreler (Klorpropamid), Klonidin, Siklofosfamid, Enalapril, Felbamat, İfosfamid, Metildopa, Pentamidin, Ninorelbin, Vinkristin, Vinblastin, Oksitosin, Karbamazepin, Narkotikler, Nikotin, Fenotiyazinler, MAO inhibitörleri
- **Tedavi seçenekleri**
  - o İlk: Sıvı alımı kısıtlanır.
  - o IV hipertonik salin, Loop diüretikler.
  - o Nefrojenik DI neden olabilen ilaçlar kullanılabilir: Demeklosiklin (Tetrasiklin türevidir)
    - ▪ Tetrasiklinlerin kullanılamadığı kişilerde (Gebe, Çocuk): Lityum kullanılır.
  - o ADH V_2 reseptör antagonistleri kullanılabilir: Tolvaptan, Konivaptan, Mezovaptan

24. Aşağıdakilerden hangisi uygunsuz antidiüretik hormon salgılanması sendromu (SIADH) ile ilişkili hiponatreminin tedavisinde kullanılan ve seçici olmayan bir vazopressin V1a / V2 reseptör antagonistidir? (Eylül 2014 Orijinal)

A) Mozavaptan B) Relkovaptan
C) Lisivaptan D) Tolvaptan
E) Konivaptan

Doğru cevap: E

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Aşağıdakilerden hangisi peptid yapıda olan ve intravenöz yoldan uygulanan nonselektif ADH (antidiüretik hormon) reseptör antagonistidir?** (Eylül 2014 BENZERİ)
>
> A) Telmisartan B) Polasuran
> C) Bosentan D) Satavaptan
> E) Konivaptan
>
> ***Doğru cevap: E***

Vazopressin (ADH) reseptör blokörleri yeni bir ilaç grubudur. Bu ilaçlara aquaretikler denilmektedir. Medüller toplayıcı tubülden su emilimini engellerler. Esas olarak su atılımına yol açmaktadırlar. Bu ilaçlar bugün konjestif kalp yetmezliğinin tedavisinde denenmektedir.

Nonselektif vazopressin reseptör blokörü ilaç konivaptan'dır.

ADH RESEPTÖR BLOKÖRLERİ (Aquaretikler)

- ADH (= Antidiüretik hormon= Vazopressin) reseptörleri
  - o V_1 **(Gq ile kenetlidir):** Damarlarda vazokonstriksiyon oluşturur.
  - o V_2 **(Gi ile kenetlidir):** Böbrek toplayıcu kanallarında antidiüretik etki oluşturur.
- **Hipertansiyon tedavisinde kullanılırlar:** Vazodilatatör ve diüretik etkili ile sistemik tansiyonu düşürürler. Böbreklerden sadece su atımına neden oldukları için aquaretikler olarak da adlandırılırlar.

Özellikli Aquaretikler

- **V_1 reseptör selektivitesi yüksek olan blokör:** Relkovaptan
- **V_2 reseptör selektivitesi yüksek olan blokörler:** Liksivaptan, Mozavaptan, Tolvaptan, satavaptan
- V_1 & V_2 reseptörlerini benzer düzeyde bloke eden: Konivaptan
- **Non-peptid yapıda olup, oral yoldan kullanılabilenler:** Relkovaptan, Tolvaptan
- **Peptid yapıda olduğu için intravenöz yoldan kullanılan:** Konivaptan

25. Böbrek toplayıcı tübüllerinde vazopressin ile indüklenen akuaporin artışını engelleyen madde aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül 2015 Orijinal)

A) Nikotin B) Tolvaptan
C) Amilorid D) Torsemid
E) Spironolakton

Doğru cevap: B

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Uygunsuz ADH sendromu tedavisinde kullanılan, antidiüretik hormon (vazopressin) reseptör blokörü olan ilaç aşağıdakilerden hangisidir?** (Eylül 2015 BENZERİ)
>
> A) Klortalidon B) Mozavaptan
> C) Triamteren D) Furosemid
> E) Epleronon
>
> ***Doğru cevap: B***

Aslında basitçe bakıldığında soruda vazopressin (ADH) reseptörleri üzerinden etkili bir ilaç sorgulanmaktadır. ADH'a (vazopressine) ait bir etkinin (akuaporin artışının) önlenmesi şeklinde sorulduğuna dikkat etmek yeterli olacaktır.

Tolvaptan ve mozavaptan, vazopressinin renal V2 reseptörlerinin blokörüdür. Toplayıcı tübüllerde vazopressin ile indüklenen akuaporin artışını engeller.

Nikotin, düşük dozda ganglionlardaki nikotinerjik reseptörleri uyarır. Yani ganglion stimülanıdır. Yüksek dozda ise nikotinerjik reseptörler üzerinde depolarizayonlu blokaj yapar.

Amilorid ve Triamteren toplayıcı tübüllerdeki eNac sodyum kanallarını bloke ederek potasyum tutucu etki gösteren diüretikdir.

Spinolakton, eplerenon toplayıcı tübüllerde etki gösteren, aldosteron antagonisti olan potasyum tutucu diüretiktir.

Furosemid, Torsemid, bir kıvrım diüretiğidir ve henlenin çıkan kalın kolunda Na-K-2Cl transport sistemini inhibe ederek etki gösterir.

Klortalidon, tiyazid grubu diüretikdir. Distal tübülde Na-Cl transport sistemini inhibe ederek etki gösterir..

26. Aşağıdakilerden hangisi hipertansiyon tedavisinde kullanılan tiyazid grubu bir diüretiktir? (Eylül 99)

A) Spironolakton B) Furosemid
C) Asetazolamid D) İndapamid
E) Etakrinik asit

Doğru cevap: D

Metolazon, indapamid ve klortalidon tiyazid grubu diüretikdir.

Özellikli Tiazid Türevleri

- **Etkisi güçlü olan:** Politiazid, Triklormetiazid
- **Etkisi zayıf olan:** Klorotiazid
- Etki süresi uzun olanlar: Klortalidon > İndepamid
- Klortalidon'un kardiyovasküler olay insidansını azalttığı gösterildi.
- Etki süresi kısa olan: Klorotiazid < Hidroklorotiazid
- Yüksek biyoyararlanımı olan: Politiazid, Bendroflumetiazid
- Subdiüretik dozlarda vazodilatasyon yapan: İndepamid'tir.

27. **Aşağıdakilerden hangisi tiyazid diüretiklerin etkisi değildir?** (Nisan-2001)

A) İdrarda HCO_3 atılımının artması
B) İdrarda Cl^- artması
C) Potasyum atılımının azalması
D) İdrarda fosfat atılımının artması
E) İdrarda Ca^{++} atılımının azalması

Doğru cevap: C

Tiyazidler esas etkilerini distal tübüllerde Na^+ ve Cl^- reabsorbsiyonunu azaltarak yaparlar. Tiazidler; hipokalemi yapar.

TİAZİDLERİN ETKİ MEKANİZMASI

- Distal tübülde Na^+/Cl^- kotransporter'ı inhibe ederler. Reabsorbe olamayan sodyum ve klor kendileri ile birlikte tübül içine su çekerek diüretik etki oluşturur.
- Diğer diüretiklerden farklı bir şekilde hiperkalsemiye neden olurlar. Distal tübülde Na^+ reabsorbsiyonu engellenince; bazolateral membranda bulunan Ca^{2+}/Na^+ exchange pompa aktifleşir, kana Ca^{2+} salınımı artar ve hiperkalsemi gelişir.
- Tiazid türevi diüretiklerin etkisini azaltan ilaçlar: Nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar, COX-2 inhibitörleri, Safra asidi bağlayan reçineler (Kolestramin, Kolestipol: Tiazid tirevlerinin absorbsiyonunu azaltırlar)

28. **Nefrojenik diabetes insipidus tedavisinde aşağıdaki ilaçlardan hangisi kullanılır?** (Eylül-2001)

A) Vazopressin tannat
B) Terlipresin
C) Desmopressin
D) Tiyazid grubu diüretikler
E) Felipressin

Doğru cevap: D

Soru kökünde; santral değil nefrojenik diyabetes insipidus tedavi seçeneğinin sorulduğuna dikkat ediniz. Nefrojenik Dİ'da tiyazid grubu diüretikler kullanılır, eğer lityuma bağlı nefrojenik Dİ oluştuysa o zaman tedavide amilorid kullanılır.

Şıklardaki diğer ilaçlar, santral Dİ tedavisinde kullanılır.

Diabetus İnsipidus (Dİ) Tedavisi

- **Santral DI tedavisinde kullanılanlar:** ADH analogları (Desmopresin, Terlipresin, Ferlipresin, Vazopresin..), Sülfonilüreler (Klorpropamid), Karbamazepin, Klofibrat
- **Nefrojenik DI tedavisinde kullanılanlar:** Tiazid, Amilorid, İndometazin
- **Lityuma bağlı gelişmiş nefrojenik Dİ tedavisinde kullanılanlar:** Amilorid

DİABETUS İNSPİDUS NEDENLERİ

- **Hiperkalsemi, Hipokalemi**
- **Demeklosiklin** (Tetrasiklin grubu antibiyotik)
- **Metoksifluran** (Genel anestezik)
- **Lityum** (Mani tedavisi)
- **Foskarnet** (Antiviral)
- **Klozapin** (Antipsikotik)

29. **Aşağıdakilerden hangisi ADH'nın böbrekler üzerindeki antidiüretik etkisini potansiyelize etmez?** (Nisan 2002)

A) Furosemid
B) Tiyazidler
C) Klorpropamid
D) Karbamazepin
E) Klofibrat

Doğru cevap: A

Bir önceki sorunun açıklamasını inceleyiniz.

30. Yıllardır lityum ile tedavi gören manik depressif bir hasta bulantı, kusma, tremor nedeniyle acil servise getiriliyor ve lityum serum düzeyinin terapötik sınırın üzerinde olduğu saptanıyor. Hastanın öyküsünden 1 hafta önce hekim önerisi olmadan bir ilaç kullanmaya başladığı öğreniliyor.

Bu hastadaki klinik tabloya aşağıdaki ilaçlardan hangisinin yol açtığı düşünülmelidir? (Eylül 2005)

A) Mannitol
B) Teofilin
C) Klorotiyazid
D) Asetaminofen
E) Kafein

Doğru cevap: C

Lityum 0.5-1 mmol/L plazma konsantrasyonlarında etkilidir; 1.5 mmol/L'nin üzerindeki plazma konsantrasyonlarında toksik etkiler ortaya çıkmaya başlar. Terapötik indeksi dardır. Plazma yarı ömrü çok uzundur. Ağızdan alınan dozun yarısı 12 saatte, kalan yarısı ise 1-2 haftada atılır. Böbrek hastalıkları, aşırı terleme, diyare ve kusma gibi dehidratasyona yol açan durumlar, tiyazid grubu diüretik kullanımı lityum zehirlenmesine eğilimi artırır.

Lityum plazma düzeyi

Arttıranlar	Azaltanlar
• Dehidratasyon, Diyare • Hiponatremi • ACE inhibitörleri & ARB • NSAİİ (Aspirin ve Asetaminofen hariç) • Böbrek yetmezliği • Tiazid & Loop diüretikler (Asetazolamid hariç) • Potasyum tutucu diüretikler	• Metiksantinler (Kafein, Teofilin) • Osmotik diüretikler • Triamteren • Gebelik

31. **Kalp yetmezliği olan bir hastada, glomerüler filtrasyon hızının 30 mL/dakika'nın altında bulunması durumunda aşağıdaki diüretiklerden hangisi tercih edilmelidir?** (Nisan 2008)

A) Hidroklorotiyazid
B) Furosemid
C) Amilorid
D) Spironolakton
E) Asetazolamid

Doğru cevap: B

Soruda hastanın ciddi renal yetmezlik tablosunda olduğu vurgulanmaktadır ve bu durumda tercih edilmesi gereken ilaç sorulmaktadır. Kalp yetmezliği olan bir hastada glomerüler filtrasyon hızının 30mL/dakika'nın altında bulunması durumunda bir loop diüretik olan furosemid tercih edilir.

DİÜRETİK SEÇİMİ

- Renal kan akımını arttırdığı için böbrek yetmezliğinde tercih edilenler: Loop diüretikler, Osmotikler
- Vasküler hacimi ve akciğer ödemini hızla azalttığı için miyokard infarktüsünde tercih edilen: Loop diüretikler
- Vasküler hacimi ve akciğer ödemini arttıracağı için miyokard infarktüsünde kullanılmaması gereken: Osmotikler

ÖZELLİKLİ LOOP DİÜRETİKLER

- **Grup lideri:** Furosemid
- **Etki gücü fazla olan:** Bumetanid
- **Oral biyoyararlanımı yüksek olan:** Etakrinik asit
- **Oral biyoyararlanımı düşük olan:** Aksosemid
- **Etki süresi uzun olan:** Aksosemid
- **Etki süresi kısa olan:** Pirenatid, Bumetanid
- **Renal yoldan atım oranı fazla olan, nefrotoksitesi belirgin olan:** Etakrinik asit
- **Yüksek oranda metabolize olan:** Torsemid'tir

Diüretikler İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Orak hücreli anemisi olandakullanılmayan glokom ilacı...** Karbonik anhidraz inhibitörü (asetazolamid)
2. **Renal kan akımını azaltan diüertik...** Karbonik anhidraz inhibitörü (asetazolamid)
3. **Hiperamonyemiyi çok fazla yaptığı için, siroz ve hepatik ensefalopatide kontrendike olan...** Karbonik anhidraz inhibitörü (asetazolamid)
4. **Karbonik anhidraz inhibitörü (asetazolamid) diüertiklerin antihipertansif etkisine çok hızlı tolerans gelişir, bu nedenle antihipertansif olarak kullanılmaz.**
5. **Ürik asid ve sistin taşı tedavisinde kullanılan ma kalsiyum taşı oluşturan diüretik...** Karbonik anhidraz inhibitörü (asetazolamid)
6. **Renal kan akımını artıran diüretik...** Loop diüretikler ve osmotik diüretikler
7. **Hangi diüretik intravasküler hacimi artırır...** Osmotik diüretik (mannitol)
8. **Kalbin iş yükünü artıran diüretik...** Osmotik diüretik (mannitol)
9. **Relatif hipernatremi yapan diüretik...** Osmotik diüretik (mannitol)
10. **Vitreus hacmini azaltan tek glokom ilacı...** Mannitol
11. **Osmotik diüretiklerin kontrendikasyonları...** Konjensif kalp yetmezliği, akciğer ödemi, aktif kraniyal kanama, ileri karaciğer yetmezliği
12. **Osmotik diüretiklerin endikasyonları...** Akut böbrek yetmezliği, glokom, kafa içi basınç artışı
13. **Furosemid endikasyonu:** Akut hiperkalemi, akut böbrek yetmezliği, akut hiperkalsemi, akut pulmoner ödem
14. **Nonsteroid antinflamatuar ilaçlar, aşağıdaki ilaçlardan hangisinin diüretik etkisini azaltır...** Loop diüretik (Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, siklooksijenaz enzimini inhibe edip prostoglandin sentezini inhibe ederler ve bu nedenle loop diüretikler gibi etkisini prostoglandinler üzerinden gösteren ilaçların etkilerini azaltırlar)
15. **Furosemid, GFR<30' da etkilidir.**
16. **Loop diüretikler (etakrinik asit hariç) ve tiyazid grubu diüretikler sülfonamid türevidir. Sülfonamid alerjisi olanlarda kullanılmamalıdırlar.**
17. **Akut miyokard infarktüsüne bağlı pulmoner ödemi olan hastalarda endike ve kontrendike olan ilaçlar sırasıyla...** Furosemid, mannitol
18. **Hiperglisemi, hiperlipidem ve hiperürisemiyi en fazla yapan diüretikler...** Loop ve tiyazid grubu diüretikler
19. **Loop diüretiklerin kümülatif dozu ile korele olan yan etkisi...** Nefrotoksisite
20. **Hangi diüretiğin, diürez oluşturmak için etki edeceği yere glomerüler filtrat ile ulaşması gerekmez...** Spironolakton (tübül lümenine ulaşmadan diürez yapar)
21. **Antiandrojenik, zayıf östrojenik olan, peptic ülser, GİS kanaması yapabilen diüretik...** Spironolakton
22. **Spironolakton kadınlarda kronik kullanımda meme kanseri insidansını artırır.**
23. **Antiandrojenik etkisi olmayan androjen reseptör blokörü...** Epleronon
24. **Oral kontraseptiflerde bulunan aldosteron reseptör antagonisti...** Drospirenon
25. **Liddle sendromunda kullanılan potasyum tutucu diüretikler...** Amilorid, Triamteren
26. **Tiyazid grubu diüretikler idrarla kaybedilen kalsiyumu azaltırlar ve hiperkalsemi yaparlar, osteoporozda faydalıdırlar. Kalsiyum taşı tedavisinde kullanılırlar.**

BETA BLOKÖRLER

1. Esansiyel hipertansiyonu olan genç bir hastada; aşağıdakilerden hangisi öncelikle tercih edilir? (Eylül-89)

A) ACE inhibitörleri
B) Beta blokör
C) Kalsiyum kanal blokörü
D) Anjiotensin reseptör blokörleri
E) Alfa reseptör blokörü

Doğru cevap: B

Esansiyel hipertansiyonda tedavinin, antihipertansif ilaçlarla yapılması esastır. Hipertansiyonlu hastada ilaçla tedavide ilke olarak, kan basıncının 140/90 mmHg sınırının altına düşürülmesi öngörülür.

Günümüzde hipertansiyon tedavisi kişiselleşmiştir:

- **Genç hasta:** Beta blokör
- **Gebe hasta:** Metil dopa
- **Diyabetes mellitus'lu olan hasta:** ACE inhibitörleri
- **Prostat hiperplazisi olan yaşlı erkek hasta:** Alfa1 blokörler öncelikle tercih edilir.

2. Aşağıdakilerden hangisi beta blokörlerin endikasyonlarından biri değildir? (Nisan-2013)

A) Hipertansiyon **B)** Fallot tetralojisi
C) Anjina pektoris **D)** Portal hipertansiyon
E) Akut migren krizi

Doğru cevap: E

Beta blokörler (propranolol) anestezik ve sedatif etkisi nedeniyle migrende kullanılabilir. Ancak akut kriz değil, profilakside kullanılırlar.

BETA BLOKÖRLERİN ENDİKASYONLARI

- **Hipertansiyon**
- **Kalp Yetmezliği:** Sistolik & Diyastolik
  - o Sistolik kalp yetmezliğinde sağkalımı arttırdıkları gösterildiği için günümüzde ilk seçeneklerden biridirler
- Ancak hastanın, kalbinin hafiften yavaşlamasını tolere edebilecek düzeyde olması gerekir. Dekompanse veya şok düzeyindeki kalp yetmezliğinde kullanılmaları kontrendikedir.
  - o Kalp yetmezliğinde sağ kalımı arttıranlar özellikle tercih edilir
- Metoprolol (Beloc®), Karvedilol (Dilatrend®), Bisoprolol (Concor®), Nebivolol
- **Anjina Pektoris / Miyokard infarktüsü (MI)**
  - o Miyokard oksijen ihtiyacını azaltmak için kullanılabilirler
  - o ISA (+)'ler kalbi hızlandırabilecekleri için iyi bir seçenek değildir
  - o Post-MI sağ kalımı arttırdığı gösterilenler: Metoprolol, Propranolol, Timolol
- **Dissekan Aort Anevrizması**
  - o Perforasyonu engelemek için, özellikle sistolik basıncı düşürmek için kullanılırlar
- **Anksiyete / Alkol yoksunluk sendromu**
  - o Sedatif ve lokal anestezik etkili olan: Propranolol tercih edilir
- **Portal Hipertansiyon, Özefagus varis kanaması:** Propranolol
  - o Varis kanamasına bağlı ölümleri azalttıkları için, sağ kalımı arttırdıkları gösterilmiştir
- **Aritmi: Supraventrülüker, Ventriküler**
  - o AV düşüm üzerinde negatif dromotropik etkili oldukları için supraventriküler aritmilerde fayda sağlarlar o Acil durumlarda IV uygulanabildiği için tercih edilen: Esmolol'dur.
  - o Ayrıca güçlü K+ kanal blokajı yapan sınıf III antiaritmik: Sotalol'dur.
- **Hipertiroidi, Graves hastalığı:** Propranolol
  - o Hipertirodisi olan hastalarda taşikardiyi ve hipertansiyonu tedavi ederler o Ayrıca periferde T4'ten T3'e dönüşüm azaltırlar (Propiltiyourasil gibi).
- **Glokom:** Timolol, Karteolol, Levobunolol, Betaksolol, Metipranolol
  - o Aköz hümor sentezini azaltarak göz tansiyonunu düşürürler.
  - o Betaksolol, beta1 selektif blokör olduğu için optik sinir kan akımını azaltmaz.
- **Migren profilaksisi:** Propranolol, Metoprolol
  - o Lokal anestezik ve sedatif etkili olan propranolol özellikle tercih edilir.
  - o Akut migen kriz tedavisinde yerleri yoktur.
- **Hemanjiom tedavisinde:** Propranolol
  - o Hemanjiomda bulunan beta2 reseptörleri bloke ederek, vazokonstriksiyon oluşturarak hemanjiomu söndürürler.
- **Fallot Tetralojisi:** Propranolol (Dideral®) (nöbette IV, profilakside oral)
  - o Periferik vasküler rezistansı arttırarak, hipersiyanotik nöbetlerin gelişmesini önleyebilirler
  - o Propranolol ayrıca periferde T4'den T3 oluşumunu da inhibe eder

3. İntrinsik sempatomimetik etkisi olan beta blokör aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan - 93)

A) Propranolol **B)** Atenolol
C) Metoprolol **D)** Pindolol
E) Esmolol

Doğru cevap: D

Pindolol ve asebutolol, İSA (intrensek sempatomimetik aktivite)'sı olan beta blokörlerdir. Diğer beta blokörlerden farklı olarak, sempatomimetik etkiler oluşturdukları için, taşikardi ve bronkodilatasyon yapabilirler.

İNTRİNSİK SEMPATOMİMETİK AKTİVİTEYE (İSA) GÖRE BETA BLOKÖRLER

- İSA pozitif beta blokörler (= **Parsiyel agonistler**)
  - Pindolol, Asebutolol, Labetalol, Penbutolol, Seliprolol, Bopindolol, Karteolol
- Sempatomimetik etkiler neden olabilirler
- Kalbi hızlandırabilirler, bradikardik etkileri düşüktür. İskemik kalp hastalığı olanlarda kötü tercihtirler
- Ayrıca damarları gevşetebildikleri için (beta2 parsiyel agonist etki) periferik damar hastalığı olan kişilerde avantajlıdırlar.

4. Propranolol aşağıdakilerden hangisine neden olmaz? (Nisan - 88)

A) Parsiyel agonistik etki
B) AV iletim süresinin uzaması
C) Negatif inotrop etki
D) Negatif kronotrop etki
E) Hava yollarının rezistansında artma

Doğru cevap: A

Propranolol selektif olmayan beta blokörlerin bir prototipidir. Saf antagonisttir. Parsiyel agonist etkili beta blokörler pindolol ve asebutololdür.

Beta Blokörlerin Kontrendikasyonları

- Nonselektifler bronkokonstriksiyon oluşturdukları için
  - **Astımda, KOAH'ta, Gebelikte** kontrendikedirler
- Lipofilikler SSS'ni deprese ettikleri için
  - **Depresyonda, Narkolepside** kontrendikedirler
- Negatif inotropi & Negatif kronotropi ile kardiyak performansı azalttıkları için
  - **Kardiyojenik şokta, Dekompanse kalp yetmezliğinde** kontrendikedirler
- Negatif dromotropi oluşturdukları için
  - **AV blokta, Ağır bradikardide, WPW sendromunda** kontrendikedirler
- Nonselektifler hipoglisemiye bağlı gelişebilecek adrenerjik bulguları gizleyebileceği için
  - **DM hastalarda** dikkatli olunmalı, hipoglisemide gelişecek sempatomimetik hiperaktiviteyi (terleme, taşikardi) engelleyebilirler.
  - Bu hastalarda beta1 selektifler tercih edilir.
- Koroner damarları hafif kasıcı etkileri belirginleşebileceği için
  - **Variyant anjinada** (= Prinzmetal = Vazospastik anjina) kullanılmamalıdırlar
  - Varyant anjinada bu nedenle kardiyoselektif kalsiyum kanal blokörleri (verapamil) tercih edilir.

5. Bradikardik etkisi en az olan aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül-2000)

A) Esmolol **B)** Nadolol
C) Pindolol **D)** Metoprolol
E) Atenolol

Doğru cevap: C

İntrinsik sempatomimetik aktivite (ISA) gösteren beta blokörler (pindolol, asebutolol), parsiyel agonist etkili ilaçlardır. Beta adrenerjik reseptörler üzerindeki stimülan etkileri nedeniyle bradikardi oluşturma potansiyelleri düşüktür.

6. Aşağıdakilerden hangisi enzim inhibisyonu ile etki yapmaz? (Nisan - 91)

A) Enalapril **B)** Aspirin
C) İbuprofen **D)** Propranolol
E) İndometazin

Doğru cevap: D

Soru farmakodinamik etki şekillerini sorguluyor. Propranolol reversibl bir beta blokördür, enzim inhibitörü değildir.

Aspirin; siklooksijenaz enzimini irreversibl inhibe eder.

İbuprofen ve indometazin; ise yine siklooksijenaz enzimini reversibl inhibe eden ilaçlardandır.

Enalapril; bir ACE (anjiotensin dönüştürücü enzim) inhibitörüdür.

7. Aşağıdakilerden hangisi beta blokörlerin etkilerinden biri değildir? (Nisan-98)

A) Anjina pektoris ataklarını azaltırlar
B) Renini azaltırlar
C) Kan basıncını düşürürler
D) İntraoküler basıncı düşürürler
E) Aritmi yaparlar

Doğru cevap: E

Beta blokörler sınıf II antiaritmik ilaçlardır. Hem ventriküler hem de supraventriküler aritmi tedavisinde kullanılırlar.

Beta Blokörler Etkileri

- Renin seviyesini düşürürler.
- Kalp atım sayısını veya kardiyak debiyi azaltarak kan basıncını düşürürler.
- İntraoküler basıncı düşürürler. Glokom tedavisinde timolol kullanılır.
- Konjestif kalp yetmezliği, astım ve KOAH'ı artırabilirler.
- Diyabetes mellitus'lu kişilerin hipoglisemi semptomlarını maskeleyebilirler.
- Serum trigliseridlerini ve LDL'yi artırırlar.
- Anjina pektoris ataklarını azalttığı için profilaktik tedavide kullanılırlar.
- Aritmi yapmazlar aksine supraventriküler ve ventriküler aritmilerin profilaksisinde kullanılırlar.

Kardiyovasküler Sistem Farmakolojisi

8. Aşağıdakilerden hangisi nonselektif beta blokördür? (Nisan-99)

A) Metoprolol **B)** Atenolol
C) Esmolol **D)** Asebutolol
E) Pindolol

Doğru cevap: E

Pindolol dışındaki tüm seçenekler; selektif beta blokör ilaçlardır.

RESEPTÖR SELEKTİVİTESİNE GÖRE BETA BLOKÖRLER: Nonselektif / Beta1 selektif (= Kardiyoselektifler)

- **$Beta_1$ reseptör:** Kalbin kasılma gücünü arttırır
- **$Beta_2$ reseptör:** Bronşları gevşetir. Uterusu gevşetir. Kan şekerini yükseltir.
- Nonselektif blokörlerin tercih edilmeyeceği yerler $beta_2$ reseptörlerin bloke olmasını istemediğimiz yerlerdir.
- **Nonselektif beta blokörler;**
  - o Bronkokonstriksiyon geliştireceği için: **Astımı, Kronik obstriktif akciğer hastalığı olanlarda**
  - o Uterusu kasacağı için: **Gebelikte**
  - o Hipoglisemi oluşacağı ve hipoglisemi bulguları gizleyeceği için: **Diyabetus mellitus**lu hastalarda kullanılmamalıdır.
  - o Bu hastalarda $beta_2$ blokaj etkisi çok az olan beta1 selektif blokörler tercih edilmelidir.
- **$Beta_1$ selektif** blokörler: Atenolol, Asebutolol, Seliprolol, Metoprolol, Nebivolol, Esmolol, Bisoprolol, Betaksolol
- **Non-selektif** blokörler: Propranolol, Nadolol, Pindolol, Sotalol, Timolol, Penbutolol, **Labetalol, Karvedilol, Bopindolol,** Tetratolol, Oksprenolol
- **$Beta_2$ selektif** blokör ilaç: Butoksamin'dir
- **$Beta_3$ selektif** blokör: Bupranolol'dur.

Beta Selektif Blokörler	ISA (+) Beta Blokörler	III. Kuşak Beta Blokörler
• Atenolol (Tensinor®) • Asebutolol • Seliprolol • Metoprolol (Beloc®) • Nebivolol (Vasoxen®) • Esmolol • Bisoprolol • Betaksolol	• Pindolol • Penbutolol • Asebutolol • Karteolol • Bopindolol • Seliprolol • Oksprenolol	• Nebivolol • Seliprolol • Karvedilol • Labetalol • Tilisolol

9. Orta derecede bronşiyal astımı olan bir hastada görülen hipertansiyon ve şiddetli anjina pektorisin tedavisi için; aşağıdaki adrenerjik beta reseptör blokörlerinden hangisi kullanılabilir? (Eylül - 2008)

A) Propranolol **B)** Nadolol
C) Timolol **D)** Pindolol
E) Metoprolol

Doğru cevap: E

Soru astımda beta blokörler kullanılmaması gerektiğini ancak kullanılmak zorunda kalınırsa daha çok kardiyak etkili olan ancak akciğerleri fazla etkilemeyen $beta_1$ selektif blokörlerin kullanılması gerektiğini vurgulamaktadır. Seçeneklerdeki tek selektif Beta1 blokör ilaç metoprolol'dür. Detaylı bilgi için bir önceki sorunun açıklamasını inceleyiniz.

10. Aşağıdakilerden hangisi β2-adrenerjik reseptörleri üzerinde agonistik etkisi olan β1-adrenerjik reseptör antagonistidir? (Eylül 2016 Orijinal)

A) Timolol **B)** Metoprolol
C) Esmolol **D)** Seliprolol
E) Propranolol

Doğru cevap: D

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Aşağıdaki beta adrenerjik blokörlerinden hangisi, bronşial düz kasları dilate eden beta2 adrenerjik reseptörleri uyarabildiği için kısmen bronkodilatasyon da oluşturabilir?** (Eylül 2016 BENZERİ)
>
> A) Seliprolol B) Atenolol
> C) Betaksolol D) Nebivolol
> E) Nadolol
>
> ***Doğru cevap: A***

Beta adrenerjik reseptörler, hem yaygın kullanımları nedeni ile hem de yıllar içerisinde çok farklı özelliklere sahip alt gruplara ayrılmaları nedeni ile TUS'da çok sık soru alan bir başlıktır. Son yıllarda, üçüncü nesil olarak da adlandırılan, vazodilatör özelliklere sahip bir grup tanımlanmıştır. Bu gruba dahil ilaçlar sırasıyla daha önce de sorulmuştur. Bu sınavda da beta-1 antagonist + beta-2 agonist özellikli olan sorulmuştur.

Seliprolol, beta-1 blokör olmasının yanı sıra beta2 reseptör üzerinde agonistik etki oluşturur; ayrıca NO salıverilmesine yol açar.

"Üçüncü Nesil β-blokörler (Vazodilatatörler)" ve "β blokörlerin genel özellikleri" başlıklı tablolara bakınız.

Aşağıdaki tabloda da özetlendiği gibi diğer seçeneklere bakacak olursak;

Timolol, nonselektiftir. Glokom tedavisinde lokal olarak kullanılır.

Üçüncü Nesil β-blokörler (Vazodilatatörler)					
NO salınımı	$β_2$ agonizm	$α_1$ antagonizm	Ca kanal blokajı	K kanal aktivasyonu	Antioksidan / antiproliferatif
• **Nebivolol** • **Seliprolol** • **Karteolol** • Bopindolol • Nipradilol	• **Seliprolol** • **Karteolol** • Bopindolol	• **Karvedilol** • **Labetalol** • Bucindolol • Bevantolol • Nipradilol	• **Karvedilol** • Betaksolol • Bevantolol	• **Tilisolol**	• **Karvedilol**

Metoprolol kalp yetmezliğinde mortaliteyi azaltan ß-1 selektif blokerlerden biridir.

Esmolol, hipertansif kriz ve aritminin acil tedavisinde kullanılır. ß-1 selektif blokerlerden biridir.

Propranolol, nonselektiftir.

Atenolol büyük oranda değişmeden idrarla atılır. Böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanılmamalıdırl. Hipertansiyon ve angina pektoris tedavisinde kullanılır.

Betaksolol, glokom tedavisinde lokal olarak kullanılır. Beta1 selektifdir.

Nebivolol, klinik olarak kullanılan en selektif ß blokördür. NO salıverilmesine neden olur. Vazodilatasyon oluşturduğu için periferik damar direncini düşürür.

Nadolol nonselektif beta blokördür. Hipertansiyon ve angina pektoris tedavisinde kullanılır.

*"β **blokörlerin genel özellikleri"*** başlıklı tabloya bakınız.

Kardiyovasküler Sistem Farmakolojisi

β blokörlerin genel özellikleri						
	ß-Rsp Selektivitesi	ISA (Parsiyel agonist aktivite)	Lokal Anestezik Etki	Lipit çözünürlük	Yarılanma Ömrü	Biyoyararlanım Oranları
Asebutolol	$β_1$	Var	Var	Düşük	4 saat	50
Atenolol	$β_1$	Yok	Yok	Düşük	6-9 saat	40
Betaksolol	$β_1$	Yok	Hafif	Düşük	14-22	90
Bisoprolol	$β_1$	Yok	Yok	Düşük	9-12 saat	80
Karteolol	Nonselektif	Var	Yok	Düşük	6 saat	85
Karvedilol	Nonselektif	Yok	Yok	Yüksek	7-10 saat	25-35
Seliprolol	$β_1$	Var	Yok	Düşük	4-5 saat	70
Esmolol	$β_1$	Yok	Yok	Düşük	10 dakika	0
Labetalol	Nonselektif	Var	Var	Orta	5 saat	30
Metoprolol	$β_1$	Yok	Var	Orta	3-4 saat	50
Nadolol	Nonselektif	Yok	Yok	Düşük	14-24	33
Nebivolol	$β_1$	Yok		Hafif	11-30 saat	
Penbutolol	Nonselektif	Var	Yok	Yüksek	5 saat	>90
Pindolol	Nonselektif	Var	Var	Orta	4 saat	90
Propranolol	Nonselektif	Yok	Var	Yüksek	3, 5 - 6 saat	30*
Sotalol	Nonselektif	Yok	Yok	Düşük	12 saat	90
Timolol	Nonselektif	Yok	Yok	Orta	4-5 saat	50

(*) Propranololün yıkılımı karaciğer kan akımına bağlıdır. Propranolol doz bağımlı olarak karaciğer kan akımında azalma yaratarak kendi biyoyararlanımını arttırır.

11. Beta1 adrenerjik reseptörlerdeki antagonist etkisine ek olarak; endotelyal nitrik oksit aracılı vazodilatasyon yapan üçüncü kuşak beta blokör aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül 2012)

A) Busindolol
B) Bevantolol
C) Labetalol
D) Karvedilol
E) Nebivolol

Doğru cevap: E

$Beta_1$ selektif blokör olan aynı zamanda NO üzerinde vazodilatasyon yapan ilaç nebivolol'dür. Ayrıntılı bilgi için bir önceki sorudaki tabloyu inceleyiniz.

12. Periferik damar direncini düşürücü etki gösteren selektif beta adrenerjik reseptör blokörü aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 2016 Orijinal)

A) Propranolol
B) Pindolol
C) Nadolol
D) Karvedilol
E) Nebivolol

Doğru cevap: E

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Aşağıdakilerden hangisi nitrik oksit salıverilmesine neden olması nedeni ile vazodilatör özellik gösteren beta1 adrenerjik reseptör blokörü bir ilaçtır? (Nisan 2016 benzeri)

A) Metoprolol
B) Nebivolol
C) Labetolol
D) Pindolol
E) Nadolol

Doğru cevap: B

İlk çıkan non-selektif beta adrenerjik blokörler, vazodilatör etki oluşturan beta2 adrenerjik reseptörleri de kapattığından olumsuz etkiler oluşturmuş ve bu nedenle ardından selektif beta1 adrenerjik reseptör blokörleri piyasaya çıkmıştır. Şu anda üçüncü nesil olarak kabul edilen beta blokörler ise farklı mekanizmalarla vazodilatasyon (periferik damar direncini düşürücü etki gösteren) oluşturan bir gruptur. Bu mekanizmalardan bir tanesi de nitrik oksid açığa çıkarmaktır.

Propranolol non-selektif beta blokördür.

Pindolol, non-selektif beta blokördür.

Nadolol, non-selektif beta blokördür.

Karvedilol, selektif beta blokör değil, beta ve alfa reseptör antagonisti etki gösteren bir ilaçtır. Periferik **damar direncini düşürür.**

Nebivolol, hem selektif beta1 blokördür hem de nitrik oksid (NO) açığa çıkararak periferik **damar direncini düşürücü etki gösterir.**

Metoprolol, beta1 adrenerjik reseptör blokörü bir ilaçtır ancak nitrik oksid salıverici özelliği yoktur.

Labetolol alfa ve beta adrenerjik reseptörleri eşit derecede bloke eder, non-selektiftir ve nitrik oksid salıverici özelliği yoktur.

Non-selektifler (Birinci Nesiller)	β_1-setektifter (İkinci Nesiller)
• Propranolol	• Metoprolol
• Nadolol	• Atenolol
• Pindolol	• Asebutolol
• Labetolol	• Nebİvolol
• Sotalol	• Esmolol
• Tertatolol	• Bisoprolol
• Oksprenolol	• Betaksolol
• Timolol	• Seliprolol
• Carteolol	
• Penbutolol	
• Bopindolol	
• Medroxalol	
• Budndolol	
• Levobunolol	
• Metipranolol	

"Üçüncü Nesil β-blokörler (Vazodilatatörler)" başlıklı tabloya bakınız.

13. Selektif β_1 blokör olan nebivololun periferik vasküler rezistansı akut olarak düşürmesinin nedeni aşağıdakilerden hangisidir? (Ağustos 2017 Orijinal)

A) D_1 reseptörlerini aktive etmesi
B) Nitrik oksit salıverilmesine neden olması
C) α_1 reseptörleri bloke etmesi
D) Kalsiyum kanallarını bloke etmesi
E) Potasyum kanallarını açması

Doğru cevap: B

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Periferik damarlarda gevşemeye neden olan; selektif beta1 adrenerjik reseptör blokörü ilaç aşağıdakilerden hangisidir? (Ağustos 2017 BENZERİ)

A) Propranolol
B) Sotalol
C) Tilisolol
D) Karvedilol
E) Nebivolol

Doğru cevap: E

İlk çıkan non-selektif beta adrenerjik blokörler, vazodilatör etki oluşturan beta-2 adrenerjik reseptörleri de kapattığından olumsuz etkiler oluşturmuş ve bu nedenle ardından selektif beta-1 adrenerjik reseptör blokörleri piyasaya çıkmıştır. Şu anda üçüncü nesil olarak kabul edilen beta blokörler ise farklı mekanizmalarla vazodilatasyon oluşturan bir gruptur. Bu mekanizmalardan bir tanesi de nitrik oksid açığa çıkarmaktır.

Nebivolol, üçüncü nesil vazodilatör beta blokörler grubunda yer alır ve nitrik oksit salıverilmesine neden olur. Bu nedenle doğru cevaptır. Nebivolol dışında Seliprolol, Karteolol, Bopindolol, Nipradilol için de bu etki tanımlanmıştır.

Beta blokajın yanında alfa1'ide bloke eden 3. nesiller... **Labetolol ve karvedilol**

Beta blokajın yanında alfa1 ve kalsiyum kanalınıda bloke eden ve antioksidan etkili olan 3.nesil... **Karvedilol**

Potasyum kanalını açan 3.nesil... **Tilisolol**

Bu sorunun "A" seçeneğine de dikkat etmek gerekir. A seçeneğindeki "D1 reseptörlerini aktive etmek", bir katekolamin olan ve sorulması beklenen fenoldopamın etki mekanizmasıdır.

14. α_1 ve β adrenerjik reseptörleri bloke eden ve kalp yetmezliği tedavisinde kullanılan ilaç aşağıdakilerden hangisidir? (Şubat 2018 Orijinal)

A) Karvedilol B) Metildopa
C) Digoksin D) Dopamin
E) Furosemid

Doğru cevap: A

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Kalp yetmezliği tanısı alan bir hastaya, beta ve alfa-1 adrenerjik reseptör antagonisti olmasının yanı sıra, antioksidan ve antiinflamatuvar özellikleri de olan ve oral yoldan kullanılan bir ilaç başlanmasına karar verilmiştir.

Bu hasta için en doğru seçim aşağıdakilerden hangisidir? (Şubat 2018 BENZERİ)

A) Karvedilol B) Furosemid
C) Dopamin D) Digoksin
E) Metildopa

Doğru cevap: A

Daha önce sorulmamış ve sorulması beklenen bir sorudur. Format olarak karşımıza yine "ilaç adı-etki mekanizması-endikasyon" üçlüsü şeklinde gelmiştir. Karvedilol'ün birden fazla özelliği olması, TUS açısından önemli bir noktadır.

Karvedilol, beta ve alfa-1 adrenerjik reseptör antagonisti olmasının yanı sıra, antioksidan ve antiinflamatuvar özellikleri de olan ve oral yoldan kullanılan bir ilaçtır. Kalp yetmezliği dışında hipertansiyon tedavisinde de kullanılır.

Furosemid, kıvrım diüretiğidir. Henlenin çıkan kalın kolunda Na/K/2Cl geri emilimini aktif olarak inhibe eder. Kalp yetmezliği, pulmoner ödem, hiperakalsemi önemli endikasyonlarındandır.

Dopamin, pozitif inotropik etkisi ile kalp yetmezliğinde, parenteral yoldan kullanılan bir ilaçtır.

Digoksin, dijital glikoziddir. Pozitif inotrop etkilidir. Kalp kasında Na/K ATPaz inhibitörüdür.

Metildopa, santral etkili sempatolitik bir antihipertansiftir. Santral DOPA-dekarboksilaz enzimini inhibe eder. Yalancı nörotransmitter oluşturarak etki gösterir.

15. Prazosin + pindolol kombinasyonu ile aynı etkiye sahip olan ilaç aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül 99)

A) Diazoksid B) Furosemid
C) Asebutolol D) Metoprolol
E) Labetolol

Doğru cevap: E

Soruda dolaylı yolda hem alfa 1 blokaj (prazosin) hem de beta blokör (pindolol) etkisi olan ilaç sorgulanmaktadır. Alfa1 + beta blokör ajan labetolol'dür. Bu özelliği nedeniyle labetolol feokromasitomada ve hipertansiyonla giden kalp yetmezliğinde iyi bir tercihtir. Ayrıntılı bilgi için bir önceki sorunun açıklamasına bakınız.

16. Aşağıdaki ilaçlardan hangisi hem alfa hem de beta adrenoseptörleri bloke edebilir? (Eylül - 2008)

A) Labetolol B) Prazosin
C) Yohimbin D) Propranolol
E) Fenoksibenzamin

Doğru cevap: A

Ayrıntılı bilgi için bir önceki sorunun açıklamasına bakınız.

17. Aşağıdaki beta- adrenoreseptör blokörlerinden hangisinin oral biyoyararlanımı en yüksektir? (Eylül 2001)

A) Labetolol B) Propranolol
C) Pindolol D) Nadolol
E) Metoprolol

Doğru cevap: C

Sorulduğu dönemde biyoyararlanımı en iyi olan pindolol doğru seçenektir. Günümüzde penbutolol biyoyararlanımı en iyi olan beta blokördür.

ÖZELLİKLİ BETA BLOKÖRLER

- Biyoyararlanımı yüksek olanlar: Penbutolol, Pindolol, Sotalol, Bisoprolol
- Biyoyararlanımı düşük / Belirgin presistemik eliminasyona uğrayanlar: Propranolol, Karvedilol
- Kısa etkili olduğu için hipertansif kriz tedavisinde kullanılan: Esmolol (IV kullanım)
- Uzun etkililer: Nebivolol, Nadolol
- Eritrositlerde metabolize olduğu için anemik hastada etkisi artan: Esmolol
- Sitokrom enzimleriyle metabolize olan: Metoprolol
- Genetik polimorfizmden en fazla etkilenen / CYP2D6 ile metabolize olan: Metoprolol
- Karaciğerde metabolize olduğu için böbrek yetmezliğinde güvenli olan: Karvedilol
- Kalp yetmezliğinde mortaliteyi azalttığı gösterilenler: Metoprolol, Karvedilol, Bisoprolol
- Yüksek oranda karaciğerde presistemik eliminasyona uğrayanlar: Propranolol, Metoprolol
- Renal yol ile atıldığı içim böbrek yetmezliğinde doz azaltımı gereken: Atenolol, Nadolol
- Feokromasitoma & Hipertansif kriz tedavisinde tercih edilen: Labetalol
- Oral yoldan absorbsiyonu yüksek olanlar: Penbutolol, Metoprolol
- Plazma proteinlerine bağlanma oranı düşük olan: Seliprolol
- Göz-Deri Sendromu yan etkisi olan: Proktalolol
- Lupus benzeri tablo oluşturabilen: Pindolol

18. Aşağıdaki beta blokörlerden hangisi karaciğerden <u>ilk</u> geçişte büyük oranda metabolize edilir? (Eylül - 94)

A) Nadolol
B) Asebutolol
C) Pindolol
D) Sotalol
E) Propranolol

Doğru cevap: E

Propranolol ve benzeri lipofilik ilaçlar esas olarak karaciğerde büyük ölçüde metabolize edilmek suretiyle inaktive edilirler. Bu nedenle propranolol; oral absorbsiyonu yüksek olmasına rağmen oral biyoyararlanımı çok düşük olan beta blokördür.

19. Karaciğer yetmezliğinde yarı ömrü uzayan beta blokör aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül - 95)

A) Nadolol
B) Pindolol
C) Atenolol
D) Sotalol
E) Propranolol

Doğru cevap: E

Beta blokör ilaçlardan bir kısmı (propranolol, alprenolol, labetolol, penbutolol, timolol, karvedilol, oksprenolol, metoprolol ve asebutolol) gibi oldukça lipofilik nitelikli olanlar gastrointestinal sistem'den tama yakın absorbe olurlar. Ancak biyoyararlanımları %10-60 arasında değişir. Bunun nedeni, sayılan ilaçların karaciğerden ilk geçişleri sırasında önemli derecede biyotransformasyon suretiyle inaktive edilmeleridir. Karaciğer yetmezliğinde inaktivasyon azalacağı için; oral biyoyararlanım artar.

20. Aşağıdaki beta blokörler ilaçlardan hangisinin etkisi <u>en kısadır</u>? (Nisan - 97)

A) Esmolol
B) Atenolol
C) Propranolol
D) Nadolol
E) Praktolol

Doğru cevap: A

Esmolol: en kısa etkili beta blokörlerden biridir. Kardiyoselektiftir. Esmolol eritrositler tarafından metabolize edilir.

Nadolol, ise hiç değişmeden idrarla atılır ve yarılanma ömrü en uzun olan beta reseptör blokörüdür.

21. Beta blokör zehirlenmesinde aşağıdakilerden hangisi antagonist olarak kullanılabilir? (Nisan 2002)

A) Verapamil
B) Hidralazin
C) Glukagon
D) Simetidin
E) Piridoksin

Doğru cevap: C

Belli başlı antidotları bilmek lazım...

Beta blokör zehirlenmesinde azalmış olan cAMP seviyesini artırmak için, Gs'yi uyararak etki gösteren Glukagon kullanılır.

Beta Blokör İntoksikasyon Tedavisi

- **Kalsiyum glukonat**
- **Beta-mimetikler:** Kalp hızını arttırmak için kullanılabilir.
- **Glukagon:** Hipoglisemiyi düzeltir.
  - o Ayrıca kalpteki glukagon reseptörleri üzerinden pozitif inotropik etki de oluşturur. Fizyolojik antagonizma oluşturur.

22. Propranolol intoksikasyonunda kullanılabilen ve yüksek dozda kardiyak hücrelerde cAMP düzeyini yükselterek kalp hızı ve kan basıncını artırmak yoluyla etki gösteren antidot aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül-2012)

A) Flumazenil
B) Fomepizol
C) İnsülin
D) Glukagon
E) Teofilin

Doğru cevap: D

Glukagon; kalpte bulunan glukagon reseptörlerini uyararak kontraksiyon ve hız artışına neden olur. Beta blokör veya kalsiyum kanal blokörü (verapamil) intoksikasyonunda fizyolojik antagonist olarak kullanılır.

Antidotlar

İlaç	Antidot
Asetaminofen	N-asetil sistein
Organofosfat	Atropin + Pralidoksim / Obidoksim
Kalsiyum kanal blokörleri	%10'luk kalsiyum glukonat, İnsülin, Ca-glukonat
Demir tuzu	Deferoksamin
Bakır	Dimerkaprol, EDTA, Penisilamin, Süksimer
Formaldehit	Amonyak
Kardiyak glikozidler (Dijitaller)	Digoksine özgü antikorun Fab segmenti (Digibind®)
Teofilin, Metaproterenol	Esmolol (+Fenobarbital: Konvülziyonlar için)
Metanol, Etilen glikol	Etanol, Fomepizol
Banzodiazepin, Atipik benzodiazepin	Flumazenil
Beta blokör	Glukagon
Siyanid	Hidroksikobalamin, Tiosülfat, Sodyum
Narkotikler (Opioidler)	Nalokson
Karbon monoksit	Oksijen
Santral antikolinerjik etkili ilaç	Fizostigmin (Trisiklik antidepresanlar hariç)
Metotreksat	Lökovorin
Valproik asit hipermagnezemisi	Karnitin
İlaca bağlı distoni	Benztropin, Difenhidramin
İzoniazide bağlı konvülziyon	Pridoksin
Sülfonilürelere bağlı hipoglisemi	Oktreotid asetat
Arsenik	Urithiol, Süksimer
Cıva	Urithiol, Dimerkaprol, Süksimer
Kalsiyum kanal blokörü	Glukagon, Ca glukonat, IV Lipid

Kardiyovasküler Sistem Farmakolojisi

23. Propranolol, aşağıdaki etkilerden hangisini oluşturabilir? (Eylül 2003)

A) Feokromasitomada hipertansiyonu arttırır
B) Trombositlerin agregasyon yeteneğini artırır
C) Kalpte impuls iletimini hızlandırır
D) Renin sekresyonu arttırır
E) Kalp debisini yükseltir

Doğru cevap: A

Nonselektif beta blokörler ($beta_2$ blokaj ile); çizgili kas damarlarında vazokonstriksiyona neden olur. Bu nedenle feokromasitoması olan kişilerde kan basıncını yükseltir.

FEOKROMASİTOMA TEDAVİSİ

- Alfa blokör + Beta blokör kombine bir şekilde kulanılır.
- Tedavide alfa blokörler beta blokör ile kombine edilmelidir: Refleks taşikardi gelişmemesi için bu gereklidir.
- Nonselektif betablokörler de tek başına kullanılmamamalıdır: Çünkü Beta2 reseptörlerin blokajı sistemik tansiyonu daha da yükselteltip hipertansif krize neden olabilir.
- Hem alfa hem beta blokör, feokromasitomada monoterapide tercih= Labetolol

24. Miyokard infarktüsü geçirmiş ve taşiaritmileri olan hastalarda öncelikle tercih edilmesi gereken antihipertansif ilaç aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül 2007)

A) Metoprolol
B) Ramipril
C) Hidroklorotiyazid
D) Amlodipin
E) Doksazosin

Doğru cevap: A

Bu hastada dolaylı yoldan hem kalbi yavaşlacak hem de kalbin oksijen ihtiyacını azaltacak ilaç sorgulanmaktadır. Bunu sağlayacak iki ilaç grubu vardır. Kalsiyum kanal blokörleri ve beta blokörler. Ancak kalsiyum kanal blokörleri MI geçiren hastada kontrendikedir. Cevap bir beta1 selektif olan Metoprolol'dür. Metoprolol, konjestif kalp yetmezliğinde mortaliteyi azaltır.

Ramipril: ACE inhibitörüdür. Arteriyo ve venodilatatör özelliği vardır. ACE İnhibitörlerinin klinik olarak en sık görülen yan etkisi **kuru öksürük**tür. Bilateral renal arter stenozu mutlak kontrendikasyonlarıdır. Günümüzde kardiyovasküler farmakolojinin köşe taşı ilaçlarıdır.

Hidroklorotiyazid: Adı üzerinde tiyazid grubu diüretiktir. En önemli kullanım alanları hipertansiyon, nefrojenik diyapetes insipidus ve kalsiyum taşlarının tedavisidir. Tiyazidler hiperkalsemi yapar.

Amlodipin: Dihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokörüdür. Arteriyol dilatasyon özelliği olduğu için kalpte refleks taşikardiye neden olabilir bu nedenle beta blokörlerle kombine edilir. Önemli bir yan etkisi ayak bileği ödemidir.

Doksazosin: En uzun etkili selektif alfa1 reseptör blokörüdür. Hipertansiyondan ziyade primer endikasyonu benign prostat hiperplazisidir.

25. Beta blokörlerinin hangi yan etkisi; bu blokaja bağlı olarak oluşmaz? (Eylül - 93)

A) Efor kapasitesini düşürme
B) Gastrointestinal bozukluklar
C) Kalp hızında düşme
D) Bronkokonstriksiyon
E) İnsülin salınımı inhibisyonu

Doğru cevap: B

Gastrointestinal sistemde parasempatik sistemin muskarinik reseptörleri bulunduğu için beta blokörlerin bu sistem üzerinde ciddi bir yan etkisi yoktur. GİS bozuklukları nispeten sık görülür, ama bu etkiler ilacın yemekten sonra alınmasıyla azalır.

Beta blokörlerin bata reseptör blokajına bağlı olamayan etkisi lokla anestezik etkileridir. Lokal anestezik etki sodyum kanal blokajına bağlı gerçekleşir.

Temel Bilgi: Adrenerjik reseptörlerin etkileri

	Doku	Etki
$α_1$	• Deri, mukoza ve splanik damar • İskelet kası damarı • Gözde radyal kas • Pilomotor düz kas • Sfinkterler • Erkek genital • Ter bezleri (Apokrin)	• Kontraksiyon • Kontraksiyon • Kontraksiyon (midriyazis) • Kontraksiyon • Konstriksiyon • Ejekülasyon • Terleme
$α_2$	• Gastrointestinal sistem düz kası • Trombositler • Yağ hücreleri • Pankreas	• İnhibisyon • Agregasyon • Lipolizin inhibisyonu • İnsülin salınımının inhibisyonu
$β_1$	• Böbrek • Kalp • Yağ hücreleri • Tükrük bezi	• Renin salınımında artma • Pozitif inotropi & Pozitif kronotropi • Lipolizin stimülasyonu • Sekresyon artışı
$β_2$	• Damarlar & Düz kaslar • Karaciğer • Bronşlar • Pankreas • İskelet kası • Pankreas	• Gevşeme • Glikojenoliz-Glukoneogenez • Dilatasyon • Glukagon salınımı • Potasyumun hücre içine alımını artar • İnsülin salınımında artma
$β_3$	• Yağ / Karaciğer hücreleri • Mesane detrüsörü	• Lipoliz, Glikojenoliz • Gevşeme

26. Aşağıdaki durumların hangisinde propranolol kullanılmaz? (Eylül - 99)

A) Migren ataklarının önlenmesinde
B) Hipertansiyon tedavisinde
C) Astım tedavisinde
D) Portal hipertansiyonda
E) Hipertiroidizmde

Doğru cevap: C

Nonselektif beta blokör ilaçlar (propranolol) bronkokonstriksiyona neden olabildiği için astımda kullanılmaları kontrendikedir.

NONSELEKTİF BETA BLOKÖRLER

- Bronkokonstriksiyon geliştireceği için: **Astım, Kronik obstriktif akciğer hastalığı olanlarda**
- Uterusu kasacağı için: **Gebelikte**
- Hipoglisemi oluşacağı ve hipoglisemi bulguları gizleyeceği için: **Diyabetus mellitus**lu hastalarda kullanılmamalıdır.
- Bu hastalarda beta2 blokaj etkisi çok az olan beta1 selektif blokörler tercih edilmelidir.

BETA BLOKÖRLERİN ENDİKASYONLARI

- **Hipertansiyon**
- **Kalp Yetmezliği**: Sistolik & Diyastolik
  - o Sistolik kalp yetmezliğinde sağkalımı arttırdıkları gösterildiği için günümüzde ilk seçeneklerden biridirler
- Ancak hastanın, kalbinin hafiften yavaşlamasını tolere edebilecek düzeyde olması gerekir. Dekompanse veya şok düzeyindeki kalp yetmezliğinde kullanılmaları kontrendikedir.
  - o Kalp yetmezliğinde sağ kalımı arttıranlar özellikle tercih edilir
- Metoprolol (Beloc®), Karvedilol (Dilatrend®), Bisoprolol (Concor®), Nebivolol
- **Anjina Pektoris / Miyokard infarktüsü (MI)**
  - o Miyokard oksijen ihtiyacını azaltmak için kullanılabilirler
  - o ISA (+)'ler kalbi hızlandırabilecekleri için iyi bir seçenek değildir
  - o Post-MI sağ kalımı arttırdığı gösterilenler: Metoprolol, Propranolol, Timolol
- **Dissekan Aort Anevrizması**
  - o Perforasyonu engelemek için, özellikle sistolik basıncı düşürmek için kullanılırlar
- **Anksiyete / Alkol yoksunluk sendromu**
  - o Sedatif ve lokal anestezik etkili olan: Propranolol tercih edilir
- **Portal Hipertansiyon, Özefagus varis kanaması:** Propranolol
  - o Varis kanamasına bağlı ölümleri azalttıkları için, sağ kalımı arttırdıkları gösterilmiştir
- **Aritmi: Supraventrülüker, Ventriküler**
  - o AV düşüm üzerinde negatif dromotropik etkili oldukları için supraventriküler aritmilerde fayda sağlarlar
  - o Acil durumlarda IV uygulanabildiği için tercih edilen: Esmolol'dur.
  - o Ayrıca güçlü K+ kanal blokajı yapan sınıf III antiaritmik: Sotalol'dur.
- **Hipertiroidi, Graves hastalığı:** Propranolol
  - o Hipertirodisi olan hastalarda taşikardiyi ve hipertansiyonu tedavi ederler
  - o Ayrıca periferde T4'ten T3'e dönüşüm azaltırlar (Propiltiyourasil gibi)
- **Glokom:** Timolol, Karteolol, Levobunolol, Betaksolol, Metipranolol
  - o Aköz hümor sentezini azaltarak göz tansiyonunu düşürürler
  - o Betaksolol, beta1 selektif blokör olduğu için optik sinir kan akımını azaltmaz
- **Migren profilaksisi:** Propranolol, Metoprolol
  - o Lokal anestezik ve sedatif etkili olan propranolol özellikle tercih edilir
  - o Akut migen kriz tedavisinde yerleri yoktur
- **Hemanjiom tedavisinde:** Propranolol
  - o Hemanjiomda bulunan beta2 reseptörleri bloke ederek, vazokonstriksiyon oluşturarak hemanjiomu söndürürler.
- **Fallot Tetralojisi:** Propranolol (Dideral®) (nöbette IV, profilakside oral)
  - o Periferik vasküler rezistansı arttırarak, hipersiyanotik nöbetlerin gelişmesini önleyebilirler
  - o Propranolol ayrıca periferde T4'den T3 oluşumunu da inhibe eder

27. **Membran stabilize edici ve intrinsik sempatomimetik aktiviteleri olmayan nonselektif beta adrenoreseptör blokörü aşağıdakilerden hangisidir?** (Nisan - 2000)

A) Propranolol
B) Nadolol
C) Pindolol
D) Metoprolol
E) Atenolol

Doğru cevap: B

Memebran atabilize edicietki (lokal anestezik etki) ve İSA (intrensek sempatomimetik aktivite)'si olmayan nonsleketif beta blokör nadolol'dür.

LOKAL ANESTEZİK (LA) ETKİYE BETA BLOKÖRLER: LA pozitif / LA negatif

- Lokal anestezik etki (= Membran stabilize edici etki) nöronlarda sodyum kanallarını da bloke etmelerinden kaynaklanır.
- **LA pozitifler:** Propranolol, Labetalol, Asebutolol, Pindolol, Metoprolol
- **LA negatifler:** Atenolol, Nadolol
- LA pozitif beta blokörler genellikle lipofilik oldukları için sedasyon (santral etkiler) da yaparlar
- Taşiaritmi ve miyokard infarktüsü gibi sedasyon lokal anestezik etki istenen durumlarda bu nedenle öncelikli tecih: Propranolol'dür.

Kardiyovasküler Sistem Farmakolojisi

Beta Blokörler İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Bir hastaya hipertansiyon tedavisi için beta blokör reçete edilecektir. Hastanın ejeksiyon fraksiyonu sınırdadır ve semptomatik bradikardisi vardır. Bu hastada kardiyak debiyi çok düşürmemek için aşağıdakilerden hangisi daha uygun bir seçenektir...** Asebutolol, pindolol (İSA(+))
2. **Protein kinaz G aktivitesini artıran beta blokör...** Nebivolol, karteolol.... (NO salanlar)
3. **İskemik optik nöropati riski buluna bir hastanın glokom tedavisinde daha güvenli olan adrenerjik reseptör blokörü...** Bisoprolol (beta1 selektif)
4. **Atenolol ve nadolol, hidrofilikdir, lokal anestezik etkisi yoktur, böbreklerden atılır.**
5. **Sırasıyla potasyum kanal blokajı ve aktivasyonu yapan beta blokörler hangileridir...** Sotalol (antiaritmik), Tilisolol
6. **Beta blokör kullanılacak bir kişde aşağıdaki durumların hangisinde beta1 selektivite istenen bir durum değildir...** Portal hipertansiyon
7. **Beta blokör kullanılacak bir kişide aşağıdaki durumların hangisinde üçüncü kuşak olma istenen bir durum değildir...** Fallot tetralojisi (vazokonstriksiyon sonucu kanın periferden akciğere yönlendirilmesi istenir)
8. **Vücudunun değişik yerlerinde multipl hemanjiyomu olan 20 günlük bir bebeğin tedavisinde aşağıdakilerden hangisi tercih edilmelidir...** Propranolol
9. **Aşağıdaki durumların hangisinde propranolol'un beta2 blokaj etkisinden faydalanılmaz...** Sistemik hipertansiyon (Beta2 blokaj etkisinden faydalınalanlar: Fallot tetralojisi, portal hipertansiyon, glokom, hemanjiom). Beta reseptör blokörlerinin antihipertansif etkisi, beta 1 reseptör blokajı sayesinde gerçekleşir.
10. **Aşağıdaki beta blokörlerden hangisi astımlı bir hastada diğerlerine göre daha az bronkokonstrüksiyon oluşturur...** Seliprolol (Seliprolol, beta 1 selektif blokördür. NO salınımına yol açar. Beta2 reseptörleri üzerinde agonistik etkisi vardır, bu nedenle daha az bronkokonstriksiyon oluşturur.)
11. **Karvedilol, 3.nesil (vazodilatasyon yapan) beta blokördür. Alfa1 + non selektif beta reseptör blokajı yapar. Ayrıca kalsiyum kanal blokajı yapar ve antioksidan etkilidir.**
12. **Eritrositlerde esteraz ile metabolize olduğu için anemide etkinliği artan ve kafein zehirlenme tedavisinde kullanılan beta blokör...** Esmolol
13. **Membran stabilize edici etkisi (lokal anestezik etki) en fazla olan beta blokör...** Propranolol
14. **Erektil disfonksiyon yapan en önemli ilaçlar...** Tiyazid grubu diüretikler, beta reseptör blokörleri ve alfa1 reseptör blokörleridir.
15. **Aşağıdakilerin hangisinde hipertansiyon tedavisinde propranolol yerine metoprolol kullanılması daha uygun değildir...** Hipertiroidi (Uygun olanlar: Gebelik, diabetus mellitus, astım, kronik obstriktif akciğer hastalığı) (Propranolol periferde T4'ten T3'e dönüşümü de azalttığı için ve sedatif etkili olduğu için hipertiroidisi olan hastalarda kullanılabilmektedir. Propranolol nonselektif blokör iken, metoprolol beta1 selektiftir.)

SANTRAL ETKİLİ SEMPATOLİTİKLER ve KALSİYUM KANAL BLOKÖRLERİ

1. Santralde alfa2 reseptörleri uyararak antihipertansif etki oluşturan ilaç; aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül - 92)

A) Rezerpin
B) Guanfazin
C) Propranolol
D) Guanetidin
E) Prazosin

Doğru cevap: B

Beyin sapındaki alfa2 adrenerjik reseptörler aktive edildiğinde adrenerjik sistem inhibe edilmiş olu ve kan basıncı düşer. (Alfa2'nin otoreseptör olmasından dolayı). Guanafasin ve guanabenz alfa2 reseptör agonisti santral sempatolitik ilaçlardr.

SANTRAL ETKİLİ SEMPATOLİTİKLER

Mekanizma: Alfa2 agonizma ile sempatik sistemi inhibe ederler. Alfa2 reseptör presinaptik yerleşimli bir otoreseptördür, Gi ile kenetli olduğu için adrenerjik nörondan norepinefrin salınımını inhibe eder.

- Klonidin
- Lofeksidin
- Metildopa
- Guanfazin
- Guanabenz
- Glokom tedavisinde tercihedilenler: Brimonidin, Apraklonidin
- Ayrıca imidazolin reseptörlerini uyaranlar: Moksonidin, Rilmenidin

2. Aşağıdakilerden hangisi kan basıncında azalmaya neden olan α2 adrenerjik reseptör agonisti değildir? (Eylül 2012)

A) Midodrin
B) Klonidin
C) Lofeksidin
D) Guanfasin
E) Metildopa

Doğru cevap: A

Midodrin; alfa1 agonist etkilidir. Vazokonstriksiyon ile kan basıncını yükseltir. Hipotansiyon ilacıdır. Şıklardaki diğer ilaçlar alfa2 reseptör agonistidir.

3. Santral alfa2 adrenerjik yolla etki etmeyen aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan - 94)

A) Metil dopa
B) Prazosin
C) Klonidin
D) Guanabenz
E) Guanfasin

Doğru cevap: B

Alfa$_2$ reseptörü, adrenerjik sistemin inhibisyon yapan otoreseptördür. Uyarılınca sempatolitik etkinlik gösterir. Bu reseptörü uyaran ilaçlar genelde hipertansiyon tedavisinde kullanılır. Prazosin haricindeki diğer ilaçlar alfa2 reseotör agonistidir. Prazosin ise selektif alfa1 reseptör blokörüdür. Ayrıntılı bilgi için ilk sorunun açıklamasını inceleyiniz.

4. Aşağıdaki antihipertansiflerden hangisi santral sempatolitik etkilidir? (Nisan-90)

A) Rezerpin
B) Guanfazin
C) Fentolamin
D) Fenoksibenzamin
E) Prazosin

Doğru cevap: B

Santral sinir sisteminde sempatolitik etkiyi sağlayan alfa$_2$ agonist etkidir. Ayrıntılı bilgi için ilk sorunun açıklamasını inceleyiniz.

Fenoksibenzamin ve fentolamin; nonselektif alfa blokördür.

Rezerpin; adrenerjik nöron blokörüdür.

Prazosin; selektif alfa1 blokördür.

5. Aşağıdaki antihipertansiflerden hangisi bir alfa2 adrenoreseptör agonistidir? (Nisan-96)

A) Guanfasin
B) Guanetidin
C) Kaptopril
D) Hidralazin
E) Trimetafan kamsilat

Doğru cevap: A

Santral etkili bu iki ilaç guanfasin ve guanabenz'dir. Ayrıntılı bilgi için ilk sorunun açıklamasını inceleyiniz.

Kaptopril; ACE inhibitörüdür.

Hidralazin, direkt etkili vazodilatatördür.

Trimetafan kamsilat; otonomik gangliyon blokörüdür.

6. Presinaptik uyarımla adrenalin ve noradrenalin salınımı inhibe eden reseptör aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan - 93)

A) Asetilkolin
B) Beta2
C) Beta1
D) Dopamin
E) Alfa2

Doğru cevap: E

Alfa2 reseptörleri hem postsinaptik hem de presinaptik olarak yerleşir. Presinaptik alfa2 reseptörleri otoreseptör karakterindedir. Uyarıldığı zaman kimyasal iletici salınmasını modüle eden, ayarlayan reseptördür. Bunların uyarılması noradrenalin salınmasını baskılar.

Sempatik Sistemde

- İnhibitör etkili otoreseptör: Alfa2 (Gi)
- Stimülan etkili otoreseptör: Beta2 (Gs)

7. Aşağıdaki antihipertansiflerden hangisi alkol yoksunluk sendromunda kullanılır? (Nisan-91)

A) Rezerpin
B) Propranolol
C) Klonidin
D) Prazosin
E) Klofibrat

Doğru cevap: C

Yoksunluk sendromlarında sempatomimetik aktivite artışı gözlenir. Dolayısıyla tedavide bir sempatolitik ilaç kullanılmalıdır. Klonidin

imidazolin türevi santral etkili antihipertansif bir ilaçtır. Klonidin hastaların yarısında belirgin bir sedatif etki gösterir. Klonidin yoksunlukla hiperaktif hale gelen yapıların alfa2 reseptörlerini uyararak, hiperaktiviteyi normal hale getirerek alkol yoksunluğunu giderir. Klonidin aynı zamanda morfin benzeri analjezik etki gösterir ve morfin yoksunluk sendromu belirtilerini hafifletir veya ortadan kaldırabilir.

KLONİDİN

- Hem alfa2 hem de imidazolin reseptör agonistidir. Transdermal (7 gün etki) kullanılabilir.
- Opioid benzeri etkileri de vardır
  - o Bu nedenle konstipasyona neden olur
  - o Bu nedenle morfin yoksunluk sendromunda tercih edilir.

Klonidinin Yan Etkileri

- Sedasyon & Depresyon
- Ağız kuruluğu
- Ani ilaç kesiminde: Rebound hipertansif kriz gelişebilir
  - o Bu nedenle ilaç kesimi tedrici olmalıdır

Klonidinin İlaç Etkileşimi: Trisiklik antidepresanlar (TAD) etkisini azaltır

- Çünkü TAD, klonidin'in etki edeceği yere, yani presinaptik nörona, girişini engeller

KLONİDİN'İN ENDİKASYONLARI

- Sempatolitik etkisi nedeniyle: Hipertansiyonda, Morfin yoksunluk sendromunda
- Konstipan etkisi nedeniyle: Diyare tedavisinde
- Kasların uyarımını inhibe ettiği için: Spazm tedavisinde
- Norepinefrin salınımını inhibe ettiği için: Feokromasitoma tanısında
- Sekresyonları azalttığı ve sedasyon oluşturduğu için: Anestezi protokolünde kullanılabilir

8. Nifedipin ve benzeri kalsiyum kanal blokörü ilaç verilen hastalarda aşağıdaki yan etkilerden hangisi sıklıkla görülür? (Nisan-2010)

A) Çarpıntı
B) Periferal ödem
C) Kuru öksürük
D) Göğüs ağrısı
E) Empotans

Doğru cevap: B

Nifedipin gibi vazoselektif kalsiyum kanal blokörleri arteriyolü dilate ederler, venüller üzerinde etkileri yoktur. Arteriyol dilatasyona bağlı refleks taşikardi ve su ve tuz retansiyonu (ödem) oluştururlar. Ödem özellikle ayak bileğindedir ve refleks taşikardiden daha sık oluşur.

KALSİYUM KANAL BLOKÖRLERİ

- Voltaj-bağımlı L tipi yavaş kalsiyum kanallarını (α1 alt birimini) bloke ederler.

Kalsiyum Kanal Blokörlerinin Genel Etkileri

- Vazoselektifler arterleri gevşetirler.
- Verapamil ve diltiazemin kalpte etkisi belirgindir.
- Verapamilin damar dışı düz kas gevşetici etkisi (konstipasyon) diğerlerine göre daha fazladır.
- Pankreas β-hücrelerine Ca girişini inhibe ederek, insülin salınımını azaltabilirler.
- Antiagregan etkileri bulunmaktadır (çünkü agregasyon kalsiyum bağımlıdır).

VAZOSELEKTİFLER (DİHİDROPİRİDİNLER)

- Arteriyollerde dilatasyon oluşturur.
- Refleks olarak taşikardi ve kontraktilite artışı oluşabilir.
- Daha sık olmak üzere ödem (özellikle ayak bileği vb.) ve taşikardi oluştururlar.
- Venülleri etkilemediği için ortostatik hipotansiyonu oluşturma ihtimalleri düşüktür.

"Ca kanal blokörlerinin KVS etkileri" başlıklı tabloya bakınız.

9. Aşağıdaki kalsiyum kanal blokörlerlerinden hangisinin AV düğümdeki etkisi <u>en güçlüdür</u>? (Nisan-2005)

A) Nikardipin
B) Verapamil
C) Amlodipin
D) Nifedipin
E) Nimodipin

Doğru cevap: B

Kalbi, dolayısıyla AV (atriyoventriküler) düğümü en fazla deprese eden kalsiyum kanal blokörü Verapamildir.

Şıklardaki diğer ilaçlar, vazoselektif (dihidropiridin grubu) kalsiyum kanal blokörleridir.

KARDİYOSELEKTİFLER (NON-DİHİDROPİRİDİNLER)

Verapamil

- Belirgin (-) inotropi, (-), kronotropi, (-) dromotropi oluşturur. β-blokörlerle birlikte kullanılmamalıdırlar.
- Antianjinal ve antiaritmik olarak kullanılır.
- Nadiren migren profilaksisi, kanser kemoterapisinde ilaç direncini yenmek için ve antihipertansif olarak da kullanılabilir.
- Stroke (inme) tedavisinde intaarteriyal olarak kullanımı vardır.
- (-) kronotropik etkilerinden dolayı refleks taşikardi oluşturmaz.
- Digital düzeyini arttırır ve digital zehirlenmesininin tedavisinde kullanılması kontrendikedir.
- Konstipasyonu en çok oluşturandır.

Ca kanal blokörlerinin KVS etkileri				
İlaç grubu	Vazodilatasyon	Kontraktilite ↓	Otomatisiteyi ↓ (SA Nodda)	İletimi ↓ (AV Nodda)
Vazoselektifler Nifedipin Amlodipin Felodipin İsradipin Nikardipin Nitrendipin	+++++	+	+	-
Kardiyoselektifler Verapamil	++++	++++	+++++	+++++
Diltiazem	+++	++	+++++	++++

Diltiazem

- Etkisi verapamile benzer, fakat kalp ve damarlar üzerine etkisi daha zayıftır.
- Kullanımı sırasında taşikardi oluşmaz veya minimal taşikardi oluşabilir.

10.Aşağıdakilerden hangisinin miyokart enfarktüsünün hemen sonrasındaki tedavide yeri yoktur? (Eylül-2009)

A) Aspirin **B)** Nifedipin
C) Morfin **D)** Lidokain
E) Nitrogliserin

Doğru cevap: B

Nifedipin, vazoselektif kalsiyum kanal blokörüdür ve arteriyolleri gevşettiği için refleks taşikardi yapar, bu nedenle kalbin oksijen tüketimini artırdığı için miyokard enfarktüsünde kullanılmaz.

Santral Etkili Sempatolitikler ve Kalsiyum Kanal Blokörleri İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Klonidinin endikasyonlarından biri olmayan...** Narkolepsi (Olanlar: Hipertansiyon, diyare, kas spazmı, morfin yoksunluk sendromu...)
2. **Gerektiğinde tedrici olarak kesilmesi gereken antihipertansif...** Klonidin (Ani kesilirse rebound hipertansiyon yapar)
3. **İmidazolin reseptör agonisti ilaçlar...** Rilmenidin, moksonidin
4. **Postoperatif dönemde yoğun bakımda sedasyon oluşturmak için kullanılan, analjezik etkisi olan alfa2 reseptör agonisti olan ilaç...** Deksmedetomidine
5. **Vazoselektif kalsiyum kanal blokörleri L-tipi kalsiyum kanalını bloke ederler.**
6. **Serebrovasküler olaylarda, subaraknoid kanamada kullanılan kalsiyum kanal blokörleri nikardipin ve verapamildir. (Önceden nimodipindi).**
7. **Sadece intravenöz olarak kullanılan , en kısa etkili, esteraz ile metabolize edilen, hipertansif krizde kullanılan kalsiyum kanal blokörü...** Klevidipin
8. **Antihipertansif ilaçlardan hangisi taşikardiye neden olmadığı için kardiyak iskemik olayları tetikleme ihtimali düşüktür...** İsradipin
9. **En uzun etkili kalsiyum kanal blokörü...** Amlodipin
10. **Verapamil, sistolik kalp yetmezliğinde kontrendike ancak diastolik kalp yetmezliğinde endikedir.**
11. **Aşağıdaki antihipertansif ilaçlardan hangisi su ve tuz retansiyonuna neden olabilir, ancak taşikardiye neden olmayacağı için iskemik kalp hastalığı olan kişilerde daha güvenlidir...** Klonidin (Santral sempatolitikdir, bradikardi yapar)
12. **Aşağıdakilerden hangisi ilaç ateşine neden olabilen antihipertansif ilaçtır...** Metildopa
13. **Klonidin endikasyonları...** Hipertansiyon, morfin yoksunluk sendromu, diyare, spazm, feokromasitoma tanısı, anestezi protokolü, post-menapozal sıcak basmaları
14. **Seksen yaşında erkek hasta acil servise kronik yorgunluk, dispne, öksürük şikayetleri ile başvuruyor. Yapılan fizik muayenede, akciğer seslerinde vhezing veronkuslar, kardiyak muayenede ise, azalmış birinci ses kalp sesi ve S3 galo duyuluyor. Hasta hipertansiyon ve prinzmetal anjina (varyant anjina) tedavisi amacıyla ilaç kullandığını ifade ediyor. Hasta muhtemelen hangi ilacı kullanmış olabilir...** Verapamil
15. **Reynaud sendromunda kullanılan en önemli ilaçlar...** Alfa1 reseptör blokörleri, vazoselektif kalsiyum kanal blokörleri (nifedipin) ve serotonin 5HT2 reseptör blokörü olan ketanserin ve ritanserin
16. **Metildopa aşağıdakilerden hangisini inhibe etmez...** Adrenerjik reseptör (İnhibe ettikleri: Santral aktivite, DOPA dekarboksilaz, sempatik sistem, dopaminerjik aktivite)
17. **Metildopa'nın aşağıdaki etkilerinden hangisi sempatik sistemin inhibisyonuna bağlı gelişir...** Sedasyon (Dopamin azalmasına bağlı gelişenler: galaktore, amenore, distoni, parkinsonism)
18. **Beta blokör, verapamil ile kombine edilmez ama vazoselektif kalsiyum kanal blokörleri ile kombine edilebilir.**

RENİN - ANJİOTENSİN - ALDOSTERON

1. Aşağıdaki ilaçlardan hangisi renin salgısını arttırır? (Nisan 2003)

A) Losartan
B) Propranolol
C) Aspirin
D) Metildopa
E) Klonidin

Doğru cevap: A

Losartan; bir anjiotensin II AT1 reseptör antagonistidir. Renin sekresyonunu artırır.

Aspirin, siklooksijenaz enzim inhibitörüdür ve prostoglandini azaltır ve bu yolla renini azaltır.

Renin salınımı	
Renin Salımını Arttıranlar	**Renin Salımını Azaltanlar**
• Makula densada klor ve sodyum'un azalması • Afferent arteriyollerde vazodilatasyon (Preglomerüler basınçta azalma) • Sempatik uyarı (ß1-agonistler) • Prostaglandin E_2 (cAMP üzerinden) • Renal arter stenozu • Direkt etkili vazodilatatörler (Hidralazin, Minoksidil, Nitropurissiyat) • Loop diüretikleri (Furosemid) • Kan volümünde azalma • Nitrik oksit (NO) • ACE inhibitörleri • **Anjiotensin AT_1 reseptör blokörleri** • Diüretikler (Osmotikler hariç) • Adrenomedulin • Bradikinin, CGRP	• **Anjiotensin II** • Adenozin • Antidiüretik Hormon (ADH) • $Alfa_2$ agonistler **(Metildopa, Klonidin)** • Atrial natriüretik peptid (ANP) • Kan basıncı artışı • Potasyum • Beta blokörler **(Propranolol)** • **NSAİİ (Aspirin...)** • Osmotik diüretikler • Trombosit aktive edici faktör (PAF) • Aliskiren • Dijitaller • Substance P • Endotelin

2. Renin sekresyonunu stimüle eden aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan-97)

A) Klonidin
B) Anjiyotensin II
C) Metil dopa
D) Loop diüretikleri
E) Propranolol

Doğru cevap: D

Bir önceki sorunun açıklamasına bakınız...

3. Aşağıdakilerden hangisi renin salıverilmesini <u>azaltır</u>? (Eylül - 2004)

A) AT_1 reseptör antagonistleri
B) ACE inhibitörleri
C) Fosfodiesteraz inhibitörleri
D) Beta adrenerjik reseptör blokörleri
E) Prostoglandin I_2

Doğru cevap: D

Beta blokörler renini azaltır. (Beta1 reseptörü renin salgılar). Fosfodiesteraz inhibitörleri cAMP düzeyini yükselterek renini artırır. *Detaylı bilgi için ilk sorunun açıklamasını inceleyiniz.*

4. Renin salınımını inhibe eden ilaç aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül-92)

A) Propranolol
B) Yohimbin
C) Aprotinin
D) Saralazin
E) Kaptopril

Doğru cevap: A

Propranolol; nonslektif beta blokördür. Renin sekresyonunu inhibe eder. *Detaylı bilgi için ilk sorunun açıklama sını inceleyiniz.*

5. Aşağıdakilerden hangisi plazma renin salınımını <u>azaltır</u>? (Eylül-97)

A) NSAİİ'ler
B) Diüretikler
C) Beta agonistler
D) Vazodilatörler
E) ACE inhibitörleri

Doğru cevap: A

1. sorunun açıklamasına bakınız...

6. Hipertansif ve antinatriüretik etkili endojen bir madde yapımını azaltıp, hipotansif ve natriüretik endojen madde yıkımını azaltarak etki eden aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül-95)

A) Saralazin
B) Kaptopril
C) Aspirin
D) Parasetamol
E) Prazosin

Doğru cevap: B

Soruda dolaylı bir şekilde anjiyotensin II yapımını azaltan ve prostoglandin yıkımını azaltan ilaç yani ACE inhibitörleri sorgulanmaktadır. Kaptopril, şıklar içindeki tek ACE inhibitörüdür.

Kaptopril, anjiotensin reseptör blokörü (ARB)'dir.
Aspirin ve parasetamol, NSAİ ilaçdır.
Prazosin, selektif alfa1 reseptör blokörüdür.

7. Aldosteron salınımını <u>en fazla</u> arttıran aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan-94)

A) Anjiotensin II
B) Anjiotensin I
C) Renin
D) Anti-diüretik hormon
E) Hipovolemi

Doğru cevap: A

Anjiyotensinin en önemli fizyolojik etkisi adrenal korteks üzerine olandır. Anjiyotensin II ve özellikle anjiyotensin III, aldosteron salgılanmasının en güçlü stimülanı ve düzenleyicisidir.

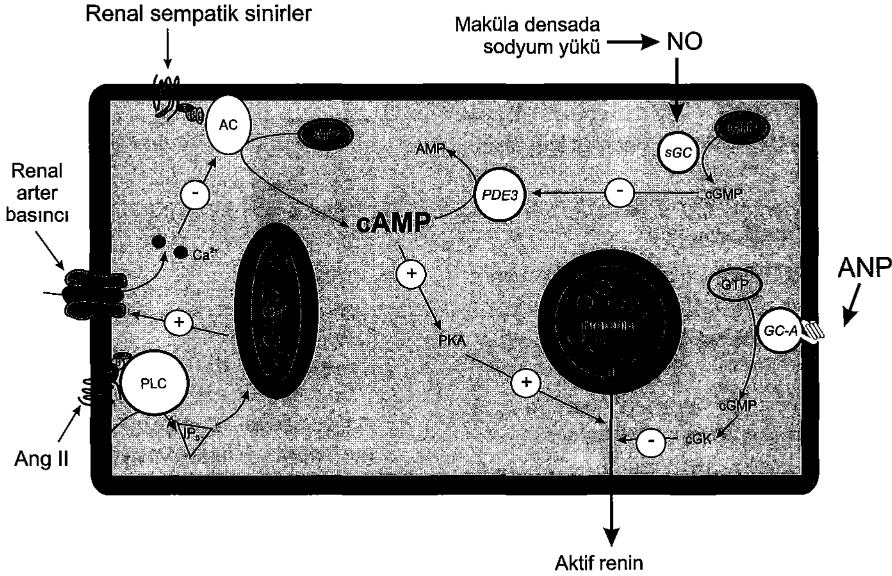
"Renin salınım regülasyonu" başlıklı şekile bakınız.

8. Aşağıdakilerden hangisi anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinden biri <u>değildir</u>? (Nisan 2007)

A) Fosinopril
B) Perindopril
C) Trandolapril
D) Minoksidil
E) Benazepril

Doğru cevap: D

- **Makula densa:** Na⁺ ve Cl⁻ azlığı ayrıca prostoglandin E2 ve nitrik oksit; renin sekresyonunu arttırır. Adenozin reseptörleri ise sekresyonu azaltır.
- **Renal baroreseptör:** JG hücrelerde gerilme renin sekresyonunu azaltır.
- **Hücre içi sinyal yolaklar:** cAMP renini arttırır, CGMP azaltır.
- **Sempatik inervasyon:** Alfa2 aktivite renin sekresyonunu azaltır, beta1 aktivite arttırır.
- **Negatif feedback:** Anjiotensin II renin sekresyonunu azaltır.



ANP: Atrial natriüretik peptid, NO: Nitrik oksit, sGC: Soluble guanilil siklaz, GC-A: Partikül guanilil siklaz, cGK: Proein kinaz G, PKA: Protein kinaz A, PLC: Fosfolipaz C, AC: Adenilil siklaz, Ang II: Anjiotensin II, PDE3: Fosfodiesteraz III, Ca^{2+}: Kalsiyum. Vazokonstriksiyon maddeler GFR'ı azaltır, ancak anjiotensin II arttırır çünkü efferent arteriolü daha fazla kasar.

Renin salınım regülasyonu

Minoksidil; ATP duyarlı potasyum kanal aktivatörü, direkt arteriyodilatatör ilaçtır. ACE inhibitörü değildir. Hipertrikozis, minoksidilin önemli bir yan etkisidir. Bu nedenle lokal kellik tedavisinde kullanılır.

ANJİOTENSİN DÖNÜŞTÜRÜCÜ ENZİM (ACE) İNHİBİTÖRLERİ

- **İlaçlar**: Kaptoril (Kapril®), Ramipril (Delix®), Lisinopril, Benazepril, Moeksipril...
- Kalp yetmezliğinde sağ kalımı: Arttırırlar
  - o Bu nedenle kalp yetmezliği olanlarda öncelikle tercih edilen antihipertansiflerdendirler
- Yüksek renin seviyesi olanlarda: Doz azaltılmalıdır
  - o Örnek: Kalp yetmezliği, Tuz açığı olan hasta
- Eliminasyon organı: Genellikle böbrektir
  - o Bu nedenle böbrek yetmezliğinde dozları azaltılmalıdır
  - o Böbrekten atılmayanlar, Böbrek yetmezliğinde tercih edilenler: Fosinopril, Moeksipril'dir

9. Enalapril; antihipertansif etkisini nasıl gösterir? (Eylül-96)

A) Beta blokaj ile
B) ACE inhibisyonu ile
C) Kalsiyum kanal blokajı ile
D) Alfa agonist etki ile
E) Alfa blokaj ile

Doğru cevap: B

Enalapril, kaptopril ve lizinopril; ACE inhibisyonu yoluyla antihipertansif etki gösterir.

10. Enalapril; aşağıdakilerden hangisini inhibe eder? (Nisan-91)

A) Bradikinin **B)** Anjiyotensin
C) Kininaz II **D)** Kallikrein
E) Siklooksigenaz

Doğru cevap: C

Anjiyotensin converting enziminin (ACE) diğer ismi; kininaz II'dir. Yani enalapril kininaz II'yi inhibe eder.

11. Aşağıdakilerden hangisi anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörüdür? (Eylül-87)

A) Minoksidil **B)** Klonidin
C) Lizinopril **D)** Guanetidin
E) Propranolol

Doğru cevap: C

Lizinopril ACE inhibitörüdür.

Minoksidil, potasyum kanal açıcı ilaçdır.

Klonidin, alfa2 reseptör agonisti santral sempatolitik ilaçdır.

Guanetidin, adrenerjik nöron blokörüdür ve yalancı nörotransmitterdir.

Propranolol, non slektif beta blokördür.

Özellikli ACE İnhibitörleri

- Ön ilaç olmayanlar: Kaptopril, Lizinopril
  - o Kaptoprilin aktifleşmek için karaciğere ihtiyacı olmadığı için, etki hızını arttırmak için genellikle sublingual yoldan uygulanır
- Hayat kalitesini en fazla arttırdığı gösterilmiş olan: Kaptopril
- Kısa etkili olanlar: Kaptopril (Kapril®) < Benazepril (Cibacen®)
- Uzun etkili olan: Perindopril
- ACE içeren dokulara affinite ile bağlandığı için etkisi uzayan: Kuinapril
- Fosfinat grubu içerenler, safra ile atılabilenler: Fosinopril, Ramipril, Trandolopril
- Yemeklerle alındığında biyoyararlanımı değişmeyen: Lizinopril
- Sağlıklı hastalarda proteinüriye neden olabilen: Kaptopril
- Oral absorbsiyonu iyi olmayan (IV kullanılan) (Hipertansif kriz tedavisinde tercih): Enalapril
- Yemekler ile alındığında absorbsiyonu azalan: Kaptopril, Quinapril
- Peptid yapıda olduğu için sadece parenteral uygulanan: Teprotid
- Aynı zamanda nötral endopeptidaz inhibitörü olan: Omapatrilat
- Aplastik anemiye neden olabilen: Enalapril
- Agranülositoz yapabilen: Kaptopril

12. **Aşağıdaki ilaçlardan hangisi anjiyotensin dönüştürücü enzimi inhibe ederek antihipertansif etki oluşturur?** (Nisan-88)

A) Hidroklorotiyazid B) Furosemid
C) Enalapril D) Saralazin
E) Minoksidil

Doğru cevap: C

Minoksidil; direkt etkili potasyum kanal aktivatörü vazodilatatör ilaçtır.

Saralazin, bir anjiotensin reseptör blokörüdür.

Furosemid; bir loop diüretiktir.

Hidroklorotiyazid tiyazid grubu diüretikdir.

ANJİOTENSİN DÖNÜŞTÜRÜCÜ ENZİM (ACE) İNHİBİTÖRLERİ

- **İlaçlar**: Kaptoril, Ramipril, Lisinopril, Benazepril, Moeksipril...
- Kalp yetmezliğinde sağ kalımı: Arttırırlar
  - o Bu nedenle kalp yetmezliği olanlarda öncelikle tercih edilen antihipertansiflerdendirler
- Yüksek renin seviyesi olanlarda: Doz azaltılmalıdır
  - o Örnek: Kalp yetmezliği, Tuz açığı olan hasta
- Eliminasyon organı: Genellikle böbrektir
  - o Bu nedenle böbrek yetmezliğinde dozları azaltılmalıdır
  - o Böbrekten atılmayanlar, Böbrek yetmezliğinde tercih edilenler: Fosinopril, Moeksipril'dir

13. **Aşağıdakilerden hangisi anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin istenmeyen etkilerinden biri değildir?** (Eylül 2016 Orijinal)

A) Fetal toksisite
B) Öksürük
C) Akut böbrek yetmezliği
D) Lökositoz
E) Hiperkalemi

Doğru cevap: D

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Aşağıdakilerden hangisi kaptoprilin istenmeyen etkilerinden biri değildir? (Eylül 2016 BENZERİ)

A) Öksürük
B) Anjioödem
C) Bilateral renal arter stenozunda böbrek yetmezliği
D) Lökositoz
E) Hiperpotasemi

Doğru cevap: D

Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri (kaptopril...) hipertansiyon, kalp yetmezliği, miyokard infarktüsü sonrası profilaksi gibi çok yaygın bir kullanım alanına sahip olduğu için istenmeyen etkileri de beklenebilecek bir sorudur.

ACE İnhibitörlerinin İstenmeyen Etkileri

- Teratojendirler
- Kuru öksürük (Bradikinin ve substance P birikimine bağlı) sık gözlenir.
- Böbrek yetmezliği (bilateral renal arter stenozuna bağlı)
- Anjionörotik ödem: Bradikinin ve substance P birikimine bağlı oluşan anaflaksi tablosudur.
- Hiperkalemi
- **Sülfidril grubu içeren ACE inhibitörleri (Kaptopril vb.) nötropeni ve proteinüriye neden olurlar.**

"D" seçeneğinde verilen lökositoz kandaki **lökosit** sayısının normal değerlerin üzerine çıkmasıdır. ADE inhibitörleri tam tersine nötropeni yapabildiğinden "D" seçeneği yanlıştır.

14. **Böbrek rahatsızlığı ile birlikte diyabeti olan hipertansif hastalarda, hangi tür antihipertansif ilaçların kullanılması tercih edilmelidir?** (Nisan 2006)

A) Diüretikler
B) Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri
C) Beta blokörler
D) Kalsiyum kanal blokörleri
E) Gangliyon blokörleri

Doğru cevap: B

Soru hastaya göre antihipertansif ilaç tercihlerini sorguluyor. Diyabetik hastalarda proteinüriyi azaltmak ve böbrek damarlarında koruyucu etki oluşturmak için ACE inhibitörleri tercih edilir.

"Antihipertansif seçimi" başlıklı tabloya bakınız.

Antihipertansif seçimi		
Ek Sorun	İyi Tercih / Daha Etkin	Kötü Tercih / Kontrendike
Miyokard infarktüs öyküsü	Anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörü Anjiotensin reseptör blokörü (ARB) Beta blokör	Kalsiyum kanal blokörü Direkt etkili vazodilatatör
Anjina Pektoris	Beta blokör Kalsiyum kanal blokörü	Direkt etkili vazodilatatör
Dekompanse kalp yetmezliği	Diüretikler ACE inhibitörü, ARB	Kalsiyum kanal blokörü Beta blokör
Diyabetus mellitus	ACE inhibitörü Anjiotensin reseptör blokörü	Nonselektif beta blokör Diüretikler
Skleroderma renal krizi	ACE inhibitörü Anjiotensin reseptör blokörü	
Peiferik vasküler hastalık Reynauld sendromu	Kalsiyum kanal blokörü Üçüncü nesil beta blokör	Nonselektif beta blokör
Astım, Kronik obstrikif akciğer hastalığı (KOAH)	Beta1 selektif blokör	Nonselektif beta blokör
Prostat hiperplazisi (BPH)	Alfa1 blokör	
Dislipidemi	Alfa1 blokör	Diüretikler
Gut		Diüretikler
Osteoporoz	Tiazid türevleri	
Gebelik	Beta1 selektif blokörler & Labetalol Kalsiyum kanal blokörü (Nifedipin) Santral antihipertansifler (Metildopa) Hidralazin, İndepamid	Aliskiren ACE inhibitörü, ARB Diüretikler Non-selektif beta blokörler
Yaşlı Hasta	Kalsiyum kanal blokörü Diüretikler	ACE inhibitörü Santral etkili antihipertansifler
Genç Hasta	Beta blokör	
Yaşlı hasta	Karlsiyum kanal blokörü	Beta blokör

15. Gebeliğe bağlı hipertansiyonun tedavisinde kullanılması kontrendike olan ilaç aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 2012)

A) Alfa metildopa
B) Labetalol
C) Enalapril
D) Hidralazin
E) Nifedipin

Doğru cevap: C

Enalapril; bir ACE inhibitörüdür. ACE inhibitörlerinin hamilelik döneminde kullanılmaları kesinlikle kontrendikedir.

GEBELİK & ANTİHİPERTANSİF İLAÇLAR

- Gebelikte **Kontrendike Olanlar**
  - o Nonselektif beta blokörler
  - o Anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri
  - o Anjiotensin-II AT1 reseptör blokörleri
- Gebelikte **Güvenli Olanlar**
  - o Labetalol
  - o Kalsiyum kanal blokörleri
  - o Metildopa (Alfa2 agonist)
  - o Hidralazin (Direkt etkili vazodilatatör)

16. Kronik hipertansiyonu olan ve üç yıldır enalapril kullanan bir kadın, gebe kalmayı planladığını söylüyor.

Bu hasta için en uygun yaklaşım aşağıdakilerden hangisidir? (Şubat 2018 Orijinal)

A) Gebeliği boyunca enalapril almaya devam etmesi
B) Enalapril yerine irbesartan başlanması
C) Enalapril yerine lizinopril başlanması
D) Enalapril yerine perindopril ile birlikte hidroklorotiyazid başlanması
E) Enalapril yerine α-metildopa başlanması

Doğru cevap: E

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Preeklempsi tanısı almış bir gebede yüksek tansiyon nedeni ile bir ilaç başlanacaktır. Aşağıdakilerden hangisi en uygun seçim olur? (Şubat 2018 BENZERİ)

A) Enalapril
B) İrbesartan
C) Lizinopril
D) Perindopril ve hidroklorotiazid kombinasyonu
E) Alfa-metildopa

Doğru cevap: E

Teratojenite TUS için iyi bir soru başlığıdır. Özellikle sık kullanılan antihipertansifler, antiepileptikler bu başlık altında sık soru gelen bir yerdir.

Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEi) ve anjiotensin reseptör blokörleri gebelikte kullanılmamalıdır, teratojenlerdir. Gebelik sırasında hipertansiyon tedavisi için en iyi tercih **alfa – metildopadır.**

Gebelik & Antihipertansif ilaçlar

- **Gebelikte Kontrendike Olanlar**
  - Nonselektif beta blokörler,
  - Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri
  - Renin inhibitörleri (aliskiren)
- **Gebelikte Güvenli Olanlar**
  - Metildopa (alfa2 agonist)
  - Hidralazin (direkt etkili vazodilatatör)
  - Labetalol (alfa1+beta blokör)
  - Kalsiyum kanal blokörleri

17. Aşağıdakilerden hangisi oral yoldan etkili olan anjiotensin AT1 reseptör antagonistidir? (Aralık 2010)

A) Aliskiren
B) Kaptopril
C) Benazepril
D) Kandesartan
E) Saralazin

Doğru cevap: D

Seçeneklerde iki adet ARB var. Ancak soru kökünde oral yoldan kullanılabilen ilacın sorulduğuna dikkat ediniz. Saralazin; peptid yapıda olduğu için oral yoldan kullanılmaz, bu nedenle cevap Kandesartandır.

ANJİOTENSİN RESEPTÖR BLOKÖRLERİ (ARB)

İlaçlar: Losartan, Valsartan, Kandesartan, Eprosartan, İbresartan, Telmisartan, Olmesartan, Azilsartan, Saralazin

ARB'lerin Etki Mekanizmaları

- Anjiotensin II'nin AT_1 (Gq) reseptörünü bloke ederler
- Bradikinin birikimi olmadığı için: Öksürüğe neden olmazlar

ARB'lerin Endikasyonları & Öncelikli Tercihler

- **Hipertansiyon**
- **Diyabetik nefropatide:** İbresartan, Losartan
- **Stroke profilaksisinde:** Losartan
- **Kalp yetmezliğinde, Miyokard infarktüs sonrasında:** Valsartan (Diovan®)
- **Portal hipertansiyonda, Sirozda:** Losartan
- **Marfan sendromu** (TGF-beta inhibisyonu yaparlar)

18. Aşağıdakilerden hangisi direkt renin inhibitörüdür? (Eylül 2001)

A) Bosentan
B) Aliskiren
C) Enalaprilat
D) Losartan
E) Kallikrein

Doğru cevap: B

Aliskiren; direkt renin inhibitörlerüdür.

Enalaprilat enalaprilin aktif şekli olan nonpeptid anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörüdür.

Losartan, non-peptid anjiyotensin II reseptör inhibitörüdür.

Kallikrein, kinin sistemi elemanıdır.

Bosentan, endotelin reseptör antagonistidir.

19. Renin-anjiyotensin sistemini inhibe eden ajanlarla ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır? (Eylül 2009)

A) Klonidin santral yolla renal sempatik sinirlerin aktivitesini azaltarak renin salınımını azaltır.
B) Enalapril anjiyotensin dönüştürücü enzimi inhibe ederek anjiyotensin II oluşumunu engeller.
C) Aliskiren plazma renin aktivitesini inhibe ederek anjiyotensin II düzeyini azaltır.
D) Beta adrenerjik reseptör agonistleri santral yolla renal sempatik sinirlerin aktivitesini azaltarak renin salınımını azaltır.
E) Losartan, kandesartan anjiyotensin AT1 reseptörlerini bloke ederek bu sistemi inhibe eder.

Doğru cevap: D

Seçeneklerin uzun olması nedeniyle ilk bakışta içinden çıkılamayacak gibi görünen bir soru olsa da, bazal bir bilgi ile yapılabilecek basit bir sorudur. Beta reseptör (agonistleri değil) antagonistlerinin renini azaltıp; hipertansiyon tedavisinde kullanıldığını hatırlamak soruyu çözmek için yeterlidir.

Klonidin, renin salgısını inhibe eder. Böbrek kan akımını azaltmaz. Bu nedenle böbrek yetmezliği olan hipertansiflerde kullanışlıdır.

Enalapril, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörüdür. Anjiyotensin I'in anjiyotensin II'ye dönüşümünü engeller. **Losartan, kandesartan, irbesartan, telmisartan;** anjiyotensin II'nin AT1 reseptörlerinin kompetitif blokörüdür **Aliskiren,** hipertansiyon tedavisi için geliştirilmiş renin inhibitörü yeni bir ilaçtır.

20. Anjiyotensin reseptör blokörleri ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır? (Eylül 2011)

A) AT1 reseptörlerinin selektif antagonistidirler.
B) Bilateral renal arter stenozunda kullanılabilirler.
C) Öksürük yapıcı yan etkileri, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinden azdır.
D) Diyabetik nefropatide proteinüriyi azaltırlar.
E) Bradikinin birikimine yol açmazlar.

Doğru cevap: B

Anjiotensin reseptör blokörleri (ARB) ile ilgili biraz daha detaya inen, ancak kolay bir sorudur. Hem ACE inhibitörleri hem de ARB'ler; bilateral renal arter stenozu olan hastalarda böbrek yetmezliğine neden olabilecekleri için kullanılmamalıdır.

- Bu ilaçlar anjiotensine ait **AT1 reseptör blokörleridir.**
- ARB'ler kinin birikimine yol açmadıkları için genelde belirgin **öksürük oluşturmazlar.**
- Hem ACE inhibitörleri hemde ARB'ler; **diyabetik hastalarda** öncelikle tercih edilirler. Hem diyabette böbrekte oluşan proliferasyonu azaltırlar hemde proteinüriyi azaltırlar.

- ARB'ler yukarıda da belirtildiği gibi ACE inhibitörlerinden farklı olarak ACE enzimini inhibe etmedikleri için bradikinin birikimine yol açmazlar.

21. Aşağıdaki ilaçlardan hangisi anjiotensin AT1 reseptörlerinin selektif blokörüdür? (Eylül 2005)

A) Ramipril B) Losartan
C) Lizinopril D) Metoprolol
E) Spironolakton

Doğru cevap: B

Losartan, ARB (anjiotensin AT1 reseptörlerinin selektif blokörü)'dür.
Ramipril ve lizinopril birer ACE inhibitörüdür.
Metoprolol, bir beta blokördür.
Spironolakton, aldosteron antagonisti diüretiktir.

22. Anjiyotensin II reseptör antagonisti ilaç; aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan-92)

A) Teprotid B) Enalapril
C) Kaptopril D) Propranolol
E) Saralazin

Doğru cevap: E

Saralazin; peptid yapıda olduğu için oral yoldan kullanılmayan anjiotensin reseptör blokörüdür.

Enalapril, kaptopril non peptid yapıdaki ACE inhibitörüdür.

Teprotid, peptid yapıdaki ACE inhibitörüdür.

Propranolol, non selektif beta blokördür.

23. Anjiyotensin II ile ilgili aşağıdaki ifadelerle ilgili hangisi yanlıştır? (Nisan 2004)

A) Anjiyotensin II, AT1 reseptörlerini uyararak adrenal medulladan aldosteron salıverilmesine neden olur
B) Enalapril, anjiyotensin II oluşumunu azaltır.
C) Losartan, AT1 reseptörlerini bloke ederek anjiyotensin II'nin etkilerini azaltır.
D) Anjiyotensin II, AT1 reseptörlerini uyararak G proteinleri aracılığıyla fosfolipaz C-beta'yı aktive eder.
E) Anjiyotensin II, AT1 reseptörlerini uyararak hücre içi kalsiyumunu arttırır.

Doğru cevap: A

Aldosteron bir adrenal korteks hormonudur. Cevapları dikkatli okumak gerekmektedir. A şıkkındaki 'medulla' vurgusuna dikkat edilmezse korteks olarak algılanıp doğru cevap bulunamayabilir.

Diğer seçenekler anjiyotensin aracılı sinyal letimini doğru olarak açıklamaktadır. Anjiyotensin II Gq AT1 reseptörlerini uyararak vazokonstriksiyona neden olur. Fosfolipaz C aktivasyonu sonrasında IP3 ve kalsiyum artışına neden olur.

24. Direkt renin inhibitörlerini; anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinden ayıran özellik aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül 2012)

A) Plazma renin aktivitesini düşürmeleri
B) Plazma renin konsantrasyonunu düşürmeleri
C) Anjiyotensin II düzeyini düşürmeleri
D) Anjiyotensin II düzeyini yükseltmeleri
E) Üriner aldosteron düzeyini düşürmeleri

Doğru cevap: A

Bu sorunun cevabı; "A" seçeneğidir. Çünkü ACE inhibitörlerinin en önemli özelliklerinden birisi, bu ilaçlar anjiotensin II (A-II) oluşumunu engellerler. Dolayısıyla renin salınımı, A-II'nin negatif feed-back etkisinden kurtulduğu için hiperreninemi oluşur. Sonuçta ACE inhibitörleri, hiperreninemi ortaya çıkartırlar. Buna karşılık Aliskiren gibi renin inhibitörü olan ilaçlar, renin'in aktivitesini baskılarlar.

Diğer önemli bir husus, aliskiren gibi renin inhibitörü ilaçlar plazma renin konsantrasyonunu artırmalardır.

Diğer seçeneklere bakarsak;

Plazma renin konsantrasyonunu düşürmek; hem renin inhibitörleri hemde ACE inhibitörleri için geçerli değildir.
A-II düzeyini düşürmek; ACE inhibitörleri ve renin inhibitörleri için geçerlidir.

A-II düzeyini yükseltmek; her iki ilaç grubu içinde geçerli değildir.

Üriner aldesteron düzeyinde düşme; her iki ilaç grubu da A-II düzeyini azalttıkları için, aldesteron düzeyini azaltırlar.

"Renin-Anjiotensin-Aldosteron sistemine etki eden antihipertansifler" başlıklı tabloya bakınız.

25. Aşağıdaki ilaçlardan hangisi, renin anjiyotensin-aldosteron sistemi üzerinde inhibe edici veya reseptör bloke edici etki göstermez? (Nisan 2017 Orijinal)

A) Bosentan B) Aliskiren
C) Eplerenon D) Kandesartan
E) Spironolakton

Doğru cevap: A

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Hipertansiyon etyolojisi araştırılan bir hastada renin yüksekliği ve buna bağlı anjiyotensin ve aldosteron plazma seviyelerinde artış tespit edilmiştir. Aşağıdaki ilaçlardan hangisi bu hastanın hipertansiyonunun tedavisinde tercih edilmez? (Nisan 2017 BENZERİ)

A) Macitentan B) Remikiren
C) Kanrenon D) Losartan
E) Valsartan

Doğru cevap: A

Kardiyovasküler sistemin birçok ilacı renin anjiyotensin-aldosteron sistemi üzerinde etkilidir. Sonuçta bu soruda da yine ilaçların "etki mekanizmaları" sorgulanmıştır

Bosentan ve macitentan, non-selektif endotelin reseptör antagonistidir. ET-A ve ET-B reseptörlerini birlikte antagonize eder. Endotelin peptidler kuvvetli vazokonstriktör etkilidir. Bosentan ve macitentan pulmoner hipertansiyon tedavisinde kullanılır. Renin anjiyotensin-aldosteron sistemi üzerinde etkili değildir. Aliskiren, remikiren renin inhibitörüdür.

Spironolakton, aldosteronun kompetitif antagonistidir. Diğer aldosteron reseptör antagonistleri, kanrenon (Spironolakton'un aktif metaboliti), eplerenon, drospirenondur.

Renin-Anjiotensin-Aldosteron sistemine etki eden antihipertansifler						
	Direkt renin inhibitörleri	ACE inhibitörleri	ARB	Diüretikler	Ca kanal blokörleri	Beta blokörler
PRC	↑	↑	↑	↑	↔	↓
PRA	↓	↑	↑	↑	↔	↓
Ang I	↓	↑	↑	↑	↔	↓
Ang II	↓	↓	↑	↑	↔	↓
ACE	↔	↓	↔			
Bradikinin	↔	↑	↔			
AT_1 reseptör	↔	↔	İnhibisyon			
AT_2 reseptör	↔	↔	Stimülasyon			

PRC: Plazma renin konsantrasyonu, PRA: Plazma renin aktivitesi, ACE: Anjiotensin dönüştürücü enzim, ARB: Anjiotensin reseptör blokörü, Ca: Kalsiyum, Ang: Anjiotensin

Eplerenon, Spironolakton analoğudur. Aldosteron reseptörlerine spironolaktondan daha selektif etki gösterir

Losartan, valsartan, irbesartan, kandesartan, oral olarak kullanılan non-peptid anjiotensin II'nin AT1 reseptörünün blokerleridir.

Renin-Anjiotensin-Aldosteron İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Sistolik kalp yetmezliği ve hipertansiyon tedavisinde kullanılan, natriüretik peptid düzeyini arttıran (NEP, neprilsin inhibitörü) anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü...** Omapatrilat, fasidotrilat
2. **Aşağıdaki ilaç gruplarından hangisi, edinsel anjiyoödemin etiyolojisinde öncelikli olarak rol oynar...** ACE inhibitörleri ACE inhibitörlerinin etkisi ARB'den daha hızlı başlar.
3. **ACE inhibitörleri Anjiotensin 2 düzeyini düşürür, ARB'ler artırır.**
4. **En kısa etkili, proteinüri yapan ACE inhibitörü...**Kaptopril
5. **En uzun etkili ACE inhibitörü...** Perindopril
6. **Ön ilaç olmayan ACE inhibitörleri...** Kaptopril, lizinopril
7. **Diyabet ve skleroderması olan bir hastada antihipertansif ilaç seçimi...** ACE inhibitörleri
8. **Renal yetmezlği olan hastalarda güvenle kullanılabilecek anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü...** Moeksepril, fosinopril, spirapril
9. **ACE inhibitörlerinin öksürük, anaflaksi yapma nedeni...** Bradikinin birikimi
10. **En kısa etkili, TxA2 sentez inhibiyonu yaptığı için stroke' u olan hastalarda kullanılabilen, ürikozürik etkili olduğu için GUT hastalarında kullanılabilen ARB...** Losartan
11. **En uzun etkili, PPAR' ı etkileyerek antidiyabetik etki gösteren, safra yoluyla atıldığı için böbrek yetmezliğinde doz ayarlamasına gerek olmayan...**Telmisartan
12. **AT-1 reseptörüne selektivitesi en yüksek olan ARB...** Kandesartan
13. **Oral biyoyararlanımı en yüksek olan ARB...** İrbesantan
14. **ARB'lerin ACE inhibitörlerden en önemli farkı bradikinin biriktirmedikleri için öksürük ve anaflaksi gibi yan etkileri oluşturmamalarıdır.**
15. **Hiperkalemi yapan ilaçlar...** Beta blokör, potasyum tutucu (toplayıcı tubule etkili) diüretikler, ACE inhibitörleri, ARB, Heparin, süksinilkolin
16. **Hipertansiyon ve kalp yetmezliği tedavisi için enalapril ve metoprolol kullanan bir hastada hirşutizm tedavisi için elektrolit dengesi düşünüldüğünde aşağıdaki ilaçlardan hangisi uygun bir seçenek değildir...** Spironolakton (Soru kökündeki iki ilaçda hiperkalemi yapar.)
17. **Kimyasal antagonist olan antihipertansif ilaç...** Aliskiren (renin inhibitörü)
18. **Gebede kontrendike antihipertansif...** ACE inhibitörleri, ARB ve nonselektif beta blokörler
19. **Gebede güvenli antihpertansifler...** Hidralazin, metildopa, kalsiyum kanal blokörleri, labetolol

DİREKT ETKİLİ VAZODİLATATÖR, HİPERTANSİF KRİZ TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR VE PERİFERİK ETKİLİ VAZODİLATATÖRLER

1. Arteriyel vazodilatör bir ilacın; aşağıdaki değişikliklerden hangisine neden olma ihtimali daha yüksektir? (Nisan - 2002)

A) Kalp atım hızında artma
B) Plazma renin aktivitesinde azalma
C) Kardiyak output'ta azalma
D) Plazma volümünde azalma
E) Renal kan akımında azalma

Doğru cevap: A

Soru genelde hipertansiyon tedavisinde kullanılan vazodilatör ilaçların vücutta neden olabildikleri refleks yanıtları sorguluyor. Arteriyol dilatasyon yapan ilaçlar; refleks taşikardi ve kontraktilite artışı, su ve tuz retansiyonu yaparlar.

2. Aşağıdakilerden hangisi damarlarda direkt vazodilatasyon oluşturur? (Eylül-96)

A) Propranolol
B) Verapamil
C) Prazosin
D) Hidralazin
E) Klonidin

Doğru cevap: D

Hidralazin ve minoksidil; direkt etkili vazodilatördür.

Propranolol; bir beta blokördür.

Verapamil; bir kalsiyum kanal blokörüdür.

Prazosin; bir alfa1 blokördür.

Klonidin; bir alfa2 agonisttir.

DİREK ETKİLİ VAZODİLATATÖRLER

Vazodilatatörler			
Nitrik Oksit Salımı	Kalsiyum Blokörü	Potasyum Aktivatörü	Dopamin Aktivatörü
Nitroprussid Nitrat Hidralazin Histamin Asetilkolin	Verapamil Diltiazem Nifedipin	Minoksidil Diazoksid	Fenoldopam

3. Aşağıdaki ilaçlardan hangisi vasküler düz kas hücrelerinde potasyum kanallarını açarak; antihipertansif etki gösterir? (Eylül 2004)

A) Losartan
B) Propranolol
C) Minoksidil
D) Labetolol
E) Verapamil

Doğru cevap: C

Soru antihipertansiflerin etki mekanizmasını sorgulamaktadır. Minoksidil ve diazoksit; potasyum kanal aktivatörüdür.

Losartan; bir anjiyotensin reseptör blokörüdür.

Propranolol ve labetolol; birer beta blokördür.

Verapamil; bir kalsiyum kanal blokörüdür.

MİNOKSİDİL

- Etki mekanizması: ATP bağımlı potasyum kanal aktivatörüdür
  - o Hiperpolarizasyonla sadece arteriolleri gevşetir
- Ön ilaçtır: Aktif metabolitine dönüşerek etki eder (Aktif metaboliti: Minoksidil-sülfat)

Minoksidilin Yan etkileri

- Taşikardi, Çarpıntı, Anjina, Ödem, Baş ağrısı, Terleme
  - o Bu yan etkileri önlemek için, beta blokörler veya diüretikler ile kombinasyonu gerekebilir
- Hipertrikozis: Bu nedenle lokal olarak kellik tedavisinde de kullanılır (Androjenik alopesi tedavisi)

"Vazodilatatör İlaçlara Karşı Gelişen Kompansatuvar Cevaplar" başlıklı şekile bakınız.

4. Lupus-benzeri sendroma neden olan ilaç; aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan-89)

A) Penisilin
B) Oral kontraseptifler
C) Oral antikoagülanlar
D) Hidralazin
E) Tetrasiklin

Doğru cevap: D

Hidralazin ve izoniazid; iki önemli lupus benzeri tablo yapabilen ilaçlardır.

LUPUS BENZERİ SENDROM OLUŞTURAN İLAÇLAR

Bu ilaçların bir diğer ortak özelliği N-asetilasyon ile metabolize olmalarıdır.

Antihipertansif: **Hidralazin**

Tüberküloz ilacı: **İzoniazid**

Antiaritmik: **Prokainamid**

Antibiyotik: **Sulfonamidler, Sulfanlar**

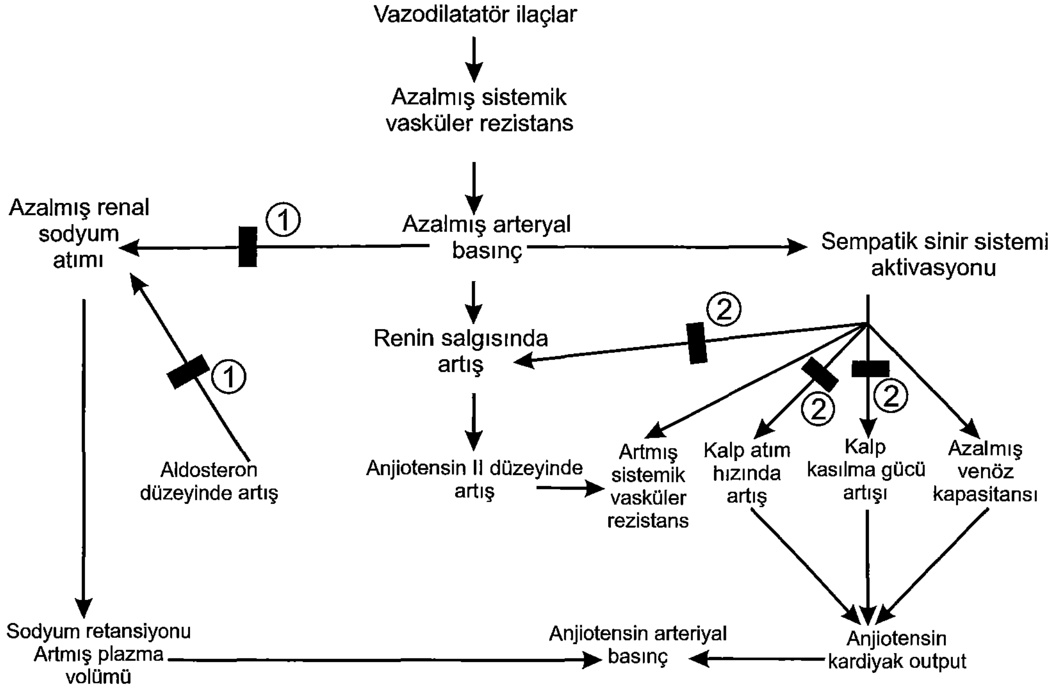
NOT: İzoniazid, yavaş asetilleyicilerde periferik nöropati oluşturur.

5. Koroner arter hastalığı olan bir hastada; aşağıdaki antihipertansif ilaçlardan hangisinin kullanılması, miyokard infarktüsünü tetikleyebilmesi nedeniyle daha risklidir? (Eylül 2009)

A) Prazosin
B) Metoprolol
C) Hidralazin
D) Enalapril
E) Propranolol

Doğru cevap: C

- **Kalp:** Baroreseptör uyarımı azalır, sempatik aktivite artar. Alfa$_1$ etki ile arteriolar vazokonstriksiyon, beta$_1$ etki ile taşikardi ve pozitif inotropi gelişir.
- **Böbrek:** Su ve tuz retansiyonu gelişir. Beta$_1$ etki ile renin (& anjiotensin II, aldosteron) sekresyonu artar.



1: Diüretikler ile engellenen refleks cevaplar
2: Beta blokörler ile engellenen refleks cevaplar

Vazodilatatör İlaçlara Karşı Gelişen Kompansatuvar Cevaplar

Çeldiricisi kuvvetli bir soru. Hidralazin ve minoksidil arter gevşeten antihipertansiflerdir. Klinik kullanımları sırasında refleks taşikardi, sempatik aktivasyon, kalbin oksijen tüketiminde artış ve koroner iskemi gelişebilir. Ancak hidralazinin miyokard infarktüsünü tetikleyebilme riski daha fazladır.

Enalapril, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörü bir antihipertansiftir. Hem preloa'dı hem de afterload'ı azaltır. Miyokart infarktüsü (MI) ve kalp yetmezliğinde kardiyak mortaliteyi azaltır.

Propranolol, non-selektif beta blokördür.Negatif inotrop, dromotrop, kronotrop etkilidir. Anjinalı hastalarda egzersiz toleransını artırır. Tıpkı, ACE inhibitörleri gibi MI ve kalp yetmezliğinde kardiyak mortaliteyi azaltır.

Prazosin alfa$_1$ adrenerjik reseptörlerin selektif blokörüdür ve bu grubun ortak özelliği senkop oluşturmalarıdır, koroner iskemiyi doğrudan tetiklemezler.

6. Fosfodiesteraz 5 inhibitörlerinin nitrovazodilatörlerle birlikte kullanılmamasının nedeni aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül-2009)

A) Kan basıncını aşırı düşürmeleri
B) Birbirlerinin metabolizmasını engelleyerek toksisite oluşturmaları
C) Birbirlerinin etkilerini engellemeleri
D) Aşırı nitrik oksit üretimine yol açmaları
E) Anjina pektorisi tetiklemeleri

Doğru cevap: A

Fosfodiesteraz inhibitörleri ile nitrovazodilatatörler tehlikeli ilaç etkileşimine girer. Fosfodiesteraz 5 enzimi inhibe olduğu zaman, cGMP parçalanamaz ve düzeyi artar. Nitrovazodilatatörler de NO üzerinden cGMP düzeyini artırır. Sonuç olarak aşırı artmış cGMP'ye bağlı olarak kan basıncı düşer.

7. Fosfodiesteraz 5 (PDE-5) enzim inhibitörlerinin aşağıdaki ilaçlardan hangisiyle birlikte kullanımı uygun <u>değildir</u>? (Şubat 2018 Orijinal)

A) Beta blokörler
B) ACE inhibitörleri
C) Nitrovazodilatörler
D) COX inhibitörleri
E) Prostaglandin D_2 analogları

Doğru cevap: C

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Altmış yaşındaki erkek hasta erektil disfonksiyon nedeni ile sildenafil kullanmaktadır. Etki mekanizması benzer olduğu için, bu hastanın aşağıdaki ilaçlardan hangisini aynı anda kullanması önerilmez? (Şubat 2018 BENZERİ)

A) COX inhibitörleri
B) Prostaglandin D_2 analogları
C) Nitrovazodilatörler
D) Beta blokörler
E) ACE inhibitörleri

Doğru cevap: C

Bir soruda iki ilacın "birlikte kullanımı uygun değildir" deniyorsa, ya additif yönde advers etkiler düşünülmeli (farklı etki mekanizmaları ile de olabilir) ya da aynı etki mekanizmasına sahip oldukları düşünülmelidir. Bu soruda Fosfodiesteraz 5 (PDE-5) enzim inhibitörleri aynı etki mekanizmasına sahip ilaç aranmalıdır.

Nitrovazodilatatörler, cGMP aracılı vazodilatasyon yaparlar. Bu nedenle sildenafil gibi PDE5 inhibitörleri ile birlikte kullanılmamalıdırlar, çünkü PDE tip 5 inhibitörleri cGMP' nin yıkımını engelleyerek cGMP miktarını artırırlar. Sonuçta ciddi hipotansiyona ve koroner yetmezliğe neden olurlar.

Direkt Etkili Vazodilatatör, Hipertansif Kriz Tedavisinde Kullanılan İlaçlar Ve Periferik Etkili Vazodilatatörler İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Minoksidil, hipertrikozis yapar.**
2. **Minoksidil ve Diazoksit potasyum kanalını açarak vasküler düz kaslarda hiperpolarizasyon yapar ve damarı gevşetir.**
3. **Fenoldopam, Dopamin1 reseptörünü uyarır ve hipertansif kriz tedavisinde kullanılır, göz içi basıncı yükselttiği için glokomda kontrendikedir.**
4. **Sildenafilin, görsel yan etki (mavi diskromatopsi) oluşturmasının nedeni fodfodiesteraz 6 ezimini inhibe etmesine bağlıdır.**
5. **En uzun etkili, daha hızlı etki oluşturan, yiyeceklerden absorbsiyonu etkilenmeyen, mavi diskromatopsi yapmayan (fosfodiesteraz 6'yı inhibe etmeyen) impotans ilacı...** Tadalafil
6. **Anjina nedeniyle isosorbid mononitrat kullanan 60 yaşında erkek hasta, ereksiyon oluşturması için sildenafil kullandıktan bir süre sonra baygınlık ve genel durum bozukluğu nedeniyle acil servise getirilmiştir. Bu hastanın kliniğini düzeltmek için aşağıdakilerden hangisi hızla uygulanmalıdır...** Serum fizyolojik + Alfa agonist
7. **Dipirimadol, serebrovasküler olay tedavisinde kullanılan periferik vazodilatatör ilaçdır ve adenozin uptake blokajı yaparak adenozinin etkisini artırır.**
8. **Vazoselektif kalsiyum kanal blokörleri (nikardipin..), minoksidil, diazoksit, hidralazin, fenoldopam arteriyolleri dilate ettiği için refleks taşikardi oluşturur.**
9. **Fosfodiesteraz enzimini inhibe ederek etki göstermeyen ilaç aşağıdakilerden hangisidir...** Nitrogliserin (Nitratlar nitrik oksit salarak etki gösterirler.) (Fosfodiesterazı inhibe edenler... İnamrinon, milniron, metilliksantinler, Pentoksifilin, papaverin, sildenafil, silostazol, dipirimadol)
10. **Sodyum nitroprussiyat hem arteriyol hem de venülleri gevşetir. Siyanür zehirlenmesi, hipotiroidi ve psikoz gibi yan etkileri vardır.**
11. **Koroner cerrahi sonrası ortaya çıkan postoperatif hipertansiyonun akut tedavisinde kullanılan nitroprusid'in toksik belirtilerinin tedavisinde aşağıdakilerden hangisi kullanılır...** Hidroksokobalamin (Nitroprussiyat NO salınımına yol açtığı için methemoglobinemi yapar, methemoglobinemi tedavisinde artık metilen mavisi değil hidroksikobalamin tercih ediliyor.)
12. **ACE inhibitörleri (kaptopril), hiperkalemi yapar bu nedenle intoksikasyonunda potasyum klorür kullanılmaz.**

ANTİARİTMİKLER ve ANTİANJİNAL İLAÇLAR

1. **Aşağıdaki antiaritmik ilaç ve sınıfı eşleştirmelerinden hangisi doğrudur?** (Nisan-2013)

A) Prokainamid - Sınıf IA
B) Amiodaron - Sınıf II
C) Propranolol - Sınıf III
D) Adenozin - Sınıf II
E) Diltiazem - Sınıf IB

Doğru cevap: A

Önemli antiaritmik ilaçların sınıflarını bilmek gerekir. Prokainamid ve kinidin; sınıf IA'nın önemli örnekleridir.

ANTİARİTMİKLER

- **Sınıf I:** Sodyum kanal blokörüdürler
  - **IA:** Na^+ & K^+ kanal blokajı
  - **IB:** Na^+ kanal blokajı
  - **IC:** Güçlü Na^+ & K^+ kanal blokajı
- **Sınıf II:** Beta blokördürler
- **Sınıf III:** Potasyum kanal blokörüdürler
- **Sınıf IV:** Kardiyaselektif kalsiyum kanal blokörüdürler

"Antiaritmik İlaçlar" başlıklı tabloya bakınız.

Antiaritmik İlaçlar						
Sınıf IA	Sınıf IB	Sınıf IC	Sınıf II	Sınıf III	Sınıf IV	Diğerleri
• Kinidin • Prokainamid • Disopiramid	• Lidokain • Meksiletin • Fenitoin	• Flekainid • Propafenon • Enkainid	• Propranolol • Esmolol • Atenolol • Metoprolol	• Amiodaron • Dronedaron • Selivaron • Sotalol • Bretilyum • İbutilid • Dofetilid (pür)	• Verapamil • Diltiazem • Bepridil	• Adenozin • Atropin • Digoksin • Dijtoksin • Magnezyum • Vernakalant

2. **Bir polimorfik ventriküler taşikardi türü olan "torsades de pointes" in önlenmesinde ve akut tedavisinde intravenöz yoldan kullanılan antiaritmik ilaç aşağıdakilerden hangisidir?** (Nisan 2014 Orijinal)

A) Sotalol **B)** Dizopiramid
C) İbutulid **D)** Adenozin
E) Magnezyum sülfat

Doğru cevap: E

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Torsades de pointes'in akut tedavisinde kullanılan antiaritmik ilaç; aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 2014 BENZERİ)

A) Propranolol
B) Dizopiramid
C) Fenitoin
D) Adenozin
E) Magnezyum sülfat

Doğru cevap: E

Aritmi tedavisinde kullanılabilen ilaçların sorgulandığı orta zorlukta bir sınav sorusu.

Torsades de pointes; bazı ilaçların kullanımına bağlı gelişebilen bir aritmi türüdür. Bu aritmi; QT uzaması nedeniyle erken art depolarizasyonlara bağlı gelişen bir polimorfik ventriküler taşikardidir. Torsades de pointes'in tedavisinde magnezyum sülfat kullanılabilir.

TORSADES DE POİNTES TEDAVİSİ

1. Neden olan durum biliniyorsa düzeltilir veya ilaç kesilir.
   - o Hipokalemi düzeltilir.
   - o Hipomagnezemi düzeltilir.
   - o Aksiyon potansiyelini uzatan ilaç (Grup IA / III) kullanımı kesilir.
2. **Akut tedavide:** MgSO4 (IV), İsoproterenol (pozitif kronotropik etki ile QT'yi kısaltmak için)
3. **Kronik tedavide:** Beta blokör (erken ard-depolarizasyon sonucu gelişen uyarılmış up-stroke'u engellemek için)
4. Hemodinamisi stabil olmayan hastada: Kardiyoversiyon yapılabilir.
5. En etkin tedavi pacemaker (Kalp pili) takılmasıdır.

3. **Lidokain ile ilgili aşağıdakilerden hangisi yanlıştır?** (Nisan-93)

A) Digoksin intoksikasyonunda kullanılır.
B) Aritmi tedavisinde oral yoldan kullanılır.
C) Ventriküler aritmilerde kullanılır.
D) Lokal anestezik etkisi vardır.
E) Karaciğerde metabolize olur.

Doğru cevap: B

Lidokain; aritmi tedavisinde intravenöz yoldan uygulanır.

Lidokain

- Antiaritmik ve lokal anestezik olarak kullanılabilen bir ilaçtır.
- Karaciğerde ilk geçişte % 70 oranında metabolize (presisemik eliminasyon) olur. Bu yüzden **oral kullanılmaz.**
- En dar spektrumlu antiaritmiktir. Sadece ventriküler aritmilerde kullanılır.
- Tüm antiaritmikler içinde kalbe toksik etkisi en az olandır. Negatif inotrop etkisi yoktur.

Lidokian'in Öncelikli Olduğu Endikasyonlar

- MI sonrası
- TAD zehirlenmesi
- Dijital zehirlenmesi

4. **Hipertansiyonu ve anjina pektoris hikayesi olan bir hastanın; sinüs taşikardisi tedavisinde ilk olarak aşağıdakilerden hangisini tercih edilir?** (Eylül-2000)

A) Propranolol **B)** Aminofilin
C) Teofilin **D)** Metildopa
E) İzoproterenol

Doğru cevap: A

Soruda dolaylı yoldan kalbi yavaşlatacak ilaç sorgulanmaktadır. Bradikardi; aynı zamanda hipertansiyon ve anjina tedavisine de katkı sağlayacaktır. Seçenekler içinde bunu yapabilecek ilaç bir beta blokör olan propranololdür.

Propranolol Endikasyonları

- Anjina pektoris tedavisi
- Hipertansiyon tedavisi
- Supraventriküler taşikardi tedavisi
- Miyokard infarktüs tedavisi
- Glokom tedavisi
- Migren profilaksisi

- Hipertiroidizm
- Panik anksiyetesi
- Portal hipertansiyon
- Fallot tetralojisi
- Esansiyel tremor (ilk tercih)
- İdiopatik subaortik stenoz

5. **Aşağıdaki antiaritmik ilaçlardan hangisi "pacemaker" aktivitesini etkilemez?** (Nisan 2003)

A) Amiodaron
B) Diltiazem
C) Adenozin
D) Lidokain
E) Sotalol

Doğru cevap: C

Adenozinin pacemaker üzerinde etkisi yoktur, sadece atriyoventriküler geçişi (AV) yavaşlatır. Supraventriküler taşiaritmi tedavisinde kullanılır.

Pacemaker aktivitesini etkilemeyen antiaritmikler: Adenozin, dofetilid, vernakalant ve ibutiliddir

6. **Aşağıdaki kalsiyum kanal blokörlerinden hangisinin; atriyoventriküler düğümdeki etkisi en güçlüdür?** (Nisan 2005)

A) Nikardipin
B) Verapamil
C) Amlodipin
D) Nifedipin
E) Nimodipin

Doğru cevap: B

Kalsiyum kanal blokörleri kabaca kardiyoselektif veya vazoselektif olarak iki ana gruba ayrılabilir. Verapamil ve diltiazem daha kardiyoselektif iken, -dipin soyadlı ilaçlar vazoselektiftir. Atriyoventriküler düğüm; kalpte bulunduğu için burada en fazla etkili olan ilaç kardiyoselektifler olacaktır.

KALSİYUM KANAL BLOKÖRLERİ

- **Kardiyoselektifler (= Non-Dihidropiridinler)**
  - o **Kardiyoselektivite:** Verapamil > Diltiazem, Bepridil
  - o **Kardiyak etkileri:** Negatif inotropi, Negatif kronotropi, Negatif dromotropi
  - o Negatif dromotropik etkileri olduğu için;
    - Atrioventriküler düğümde iletim problemi olan hastalarda kullanılmamalıdırlar.
  - o **Temel endikasyonları:** Diastolik kalp yetmezliği (IHSS), Supraventriküler aritmi, Anjina
- **Vazoselektifler (= Dihidropiridinler)**
  - o Nimodipin, Nifedipin, Isradipin, Felodipin, Nikardipin, Nisoldipin, Nitrendipin
  - o İzole vazodilatasyona bağlı gelişen refleks yanıtlar: Refleks taşikardi, Su-tuz retansiyonu
  - o Bu nedenle bu refleks yanıtları engellemek için genellikle beta blokör ve diüretikler ile kombine edilirler.
  - o SA'yı baskıladığı için refleks taşikardiye neden olmayan istisnai vazoselektif kalsiyum kanal blokörü: İsradipin (Dynacirc®)'dir.
  - o Ayrıca periferik damarlarda gevşeme ile artan ekstravazasyon bağlı;
    - Bu ilaçları kullananlarda periferik ödem sıklıkla gözlenir.

7. **Aşağıdaki antiaritmik ilaçlardan hangisi; ventriküler fibrilasyon tedavisinde kullanılır?** (Eylül 2005)

A) Verapamil
B) Kinidin
C) Propranolol
D) Amiodaron
E) Diltiazem

Doğru cevap: D

En geniş spektrumlu anti-aritmik Amiodarondur. Amiodaron ventriküler taşikardi ve fibrilasyon tedavisinde kullanılır. Ventrüküler taşikardi de; beta blokör ve verapamil de kullanılır. Ancak bu iki ilaç fibrilasyonda tercih edilmez.

ANTİARİTMİK SEÇİMİ

Supraventriküler (= Atrial) Taşikardilerde

- **Örnek:** Atrial fibrilasyon, Atrial flutter, Atrial taşikardi
- En sık gözlenen aritmi çeşidi: Atrial fibrilasyondur
- Negatif dromotropik etkililer kullanılır
  - o Adenozin (En etkili, acil durumlarda ilk seçenek)
  - o Beta blokörler
  - o Ca^{2+} kanal
  - o Digoksin
  - o Edrofonyum/Eksitasyon
- Hemodinamisi bozuk unstabil hastalarda: Kardiyoversiyon

Ventriküler Aritmilerde

- Günümüzde ventriküler aritmi tedavisinde **amiodaron ilk seçenektir.**
- Ventriküler taşikardi + miyokard infarktüsü varsa: Lidokain, Prokainamid
- Ventriküler taşikardi + Kardiyak yapısal sorun yok ise: Verapamil, Beta blokör
- Kardiyoversiyon

Wolff-Parkinson-White Sendromu

- **Negatif dromotropikler kontrendike:** VT riski artar
- **Etkin tedavi:** Radyofrekans ablasyon
- **AV'de reentry varsa:** Adenozin kullanılabilir

Taşiaritmilerde

- Kalsiyum kanal blokörleri
- Beta blokörler

Bradiaritmilerde

- **Antimuskarinik etki ile kalbi hızlandıran:** Atropin
- **Sempatomimetik etki ile kalbi hızlandıran:** İzoproterenol

- **Örnek:** Süksinilkolin kullanımına bağlı gelişen bradiaritmi tedavisinde faydalıdırlar

AV'de Re-entry İle Gelişen Taşikardilerde: Adenozin

8. Midriyazise ve idrar retansiyonuna neden olduğu için; benign prostat hiperplazisi ve glokomu olan hastalarda kullanılmayan antiaritmik ilaç aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan-2013)

A) Dijitoksin
B) Disopiramid
C) Verapamil
D) Lidokain
E) Propranolol

Doğru cevap: B

Önemli antiaritmik ilaçların kontrendike oldukları durumları bilmek gerekir. Dizopiramid'in antikolinerjik (parasempatolitik) yan etkisi belirgin olduğu için midriazise ve idrar retansiyonuna neden olabilir.

Antiaritmiklerin kontrendikasyonları

Ek Patoloji	Kontrendike Olan İlaç
Kalp yetmezliği	Disopiramid, Flekainid
Miyokard infarktüs hikayesi	Flekainid
SA/AV disfonksiyonu, WPW sendromu	Negatif dromotropikler
Aort stenozu	Bretilyum
Uzun QT	Kinidin, Prokainamid, Amiodaron, Sotalol, Dofetilid, İbutilid
Astım, Hipoglisemi, Periferik damar hastalığı	Beta blokör, Propafenon
Kardiyak transplant	Adenozin
Diyare	Kinidin
Kabızlık	Verapamil
Prostat hipertrofisi, Glokom	Disopiramid
Artrit	Prokainamid
Akciğer hastalığı, Tiroid hastalığı	Amiodaron
Tremor	Meksiletin

9. Aşağıdaki antiaritmik ilaçlardan hangisi atriyoventriküler düğümü etkileyerek negatif dromotropiye neden olmaz? (Eylül 2008)

A) Adenozin
B) Meksiletin
C) Sotalol
D) Verapamil
E) Propranolol

Doğru cevap: B

Soru antiaritmik ilaçların etki mekanizmalarını ve kullanılma yerlerini sorgulamaktadır. Grup IB antiaritmikler sadece sodyum kanalına etki ettikleri için sadece ventrikül kaynaklı aritmilerin tedavisinde kullanılırlar, atriyal bölgeye etkisizdirler. Meksiletin Grup1b antiaritmikdir ve sorunun cevabıdır.

Negatif Dromotropik Etkisi Olan İlaçlar

- Beta blokörler (Propranolol, Sotalol...)
- Kardiyoselektif kalsiyum kanal blokörleri (Verapamil, Diltiazem)
- Dijitaller (Digoksin)
- Adenozin

10. Aşağıdaki ilaçlardan hangisi supraventriküler taşikardilerde kullanılmaz? (Nisan 2009)

A) Digoksin
B) Adenozin
C) Lidokain
D) Propranolol
E) Verapamil

Doğru cevap: C

Lidokain en dar spektrumlu antiaritmiktir. Sadece ventriküler aritmi tedavisinde kullanılır.

SUPRAVENTRİKÜLER TAŞİKARDİ TEDAVİSİ

- **Örnek:** Atrial fibrilasyon, Atrial flutter, Atrial taşikardi
- **En sık gözlenen aritmi çeşidi:** Atrial fibrilasyondur
- Negatif dromotropik etkililer kullanılır
  - o Adenozin (En etkili, acil durumlarda ilk seçenek)
  - o Beta blokörler
  - o Ca^{2+} kanal
  - o Digoksin
  - o Edrofonyum/Eksitasyon

11. Aşağıdakilerden hangisi, acil durumlarda kısa süreli beta1 adrenerjik reseptör blokajı için öncelikle tercih edilen antiaritmik ilaçtır? (Nisan 2012)

A) Sotalol
B) Esmolol
C) Propranolol
D) Atenolol
E) Asebutolol

Doğru cevap: B

Esmolol; en kısa etkili beta1 selektif blokördür. İntravenöz yoldan uygulandığı için özellikle acil durumlarda ve supraventriküler aritmilerde tercih edilmektedir.

Diğer seçeneklerde bulunan ilaçların hepsi; diğer beta blokörlerdir. Uzun etkilidirler. Acil durumlarda tercih edilmezler.

12. Süksinilkolinin neden olduğu kardiyak aritmiyi; aşağıdakilerden hangisi engeller? (Nisan 2009)

A) Lidokain
B) Antikolinerjikler
C) Beta blokörler
D) Verapamil
E) Digoksin

Doğru cevap: B

Burada süksinilkolinin kalp üzerindeki etkisini hatırlamamız gerekiyor. Bir depolarizan kas gevşetici olan süksinilkolin kardiyak muskarinik reseptörleri uyarabilir. Süksinilkolin kolinerjik etki ile kalpte bradikardiye neden olur. Bu durumda kalbi hızlandıracak bir ilaç grubu olan antikolinerjikler kullanılabilir.

BRADİARİTMİ TEDAVİSİ

- Antimuskarinik etki ile kalbi hızlandıran: Atropin
- Sempatomimetik etki ile kalbi hızlandıran: İzoproterenol
- **Örnek:** Süksinilkolin kullanımına bağlı gelişen bradiaritmi tedavisinde faydalıdırlar

"Antiaritmik İlaçlarda Vaughan-Williams Sınıflaması" başlıklı şekile ve ***"İlaçlara bağlı gelişen kardiyak aritmiler"*** başlıklı tabloya bakınız.

13. Aşağıdakilerden hangisi, antianjinal etkinliği olan ivabradinin etki mekanizmasıdır? (Nisan 2016 Orijinal)

A) Vazopeptidaz inhibisyonu
B) Rho-kinaz inhibisyonu
C) ATP'ye duyarlı potasyum kanallarının açılması
D) Hiperpolarizasyonla aktive olan katyon kanallarının inhibisyonu
E) Nitrik oksit oluşumu

Doğru cevap: D

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Aşağıdaki antianjinal ilaç – etki mekanizması eşleştirmelerinden hangisi <u>yanlıştır</u>? (Nisan 2016 BENZERİ)

A) Trimetazidin – Yağ asidi oksidasyonun inhibisyonu
B) Fasudil – Rho-kinaz inhibisyonu
C) Kromakalim – ATP'ye duyarlı potasyum kanallarının kapanması
D) İvabradin – Hiperpolarizasyonla aktive olan katyon kanallarının inhibisyonu
E) Ranolazine – Geç sodyum kanallarının baskılanması

Doğru cevap: C

TUS'da sıklıkla karşılaştığımız ilaç etki mekanizması sorusu bu kez antianjinal bir ilaç olan ivabradin için sorulmuştur.

İvabradin kalpte sinüs düğümünde bulunan ve hiperpolarizasyonla aktive olan katyon kanallarının ("If" akımının-içe yönelik Na akımının) inhibitörüdür. Kalp hızını izole olarak düşürülebilen bir ilaçtır.

Antianjinal ilaçlar

1. **Nitratlar** (Nitrik oksit oluşumu ile etkili olur)
2. **B-blokörler** (Antianjinal etki mekanizmalarını kalp atım sayısı, kontraktilite ve kan basıncını azaltarak oluştururlar.)
3. **Ca kanal blokörler** (Antianginal etkinin mekanizması; beta blokörlere benzer. Ancak farklı olarak koroner vazodilatasyon ortaya çıkartırlar)
4. **Ranolazin** (Geç sodyum kanallarını (INa) baskılayarak, hücre içi kalsiyum konsantrasyonunu ve kardiyak kontraktiliteyi baskılar. Kalbin is yükünü azaltır.)
5. **İVABRADİN**
6. **Trimetazidin** (p FOX (yağ asidi oksidasyon yolağı) inhibitörü olan metabolik modülatör bir ilaçtır.)
7. **Molsidomin** (Nitratlar gibi düz kaslarda guanilat siklaz enzimini aktive ederek düz kasları gevşetir.)
8. **Nikorandil** (Hem NO salınımına yol açar, hem de K kanal açıcı etkisi bulunmaktadır.)
9. **Kromokalim** (Potasyum kanallarını aktive ederek damarları gevşetir)
10. **Fasudil:** Rho kinaz inhbiitörü

14. Nitrit ve nitratlar <u>öncelikle</u> hangi mekanizmayla vasküler gevşemeye neden olurlar? (Nisan-2010)

A) Endotel hücrelerinden nitrik oksit salgılatmaları
B) Damar düz kasında nitrik oksit sentazı indüklemeleri
C) Endojen nitrik oksitle, peroksinitrit radikal oluşturmaları
D) Nitrik oksitin yarı ömrünü uzatmaları
E) Metabolizmaları sonucu nitrik oksit açığa çıkarmaları

Doğru cevap: E

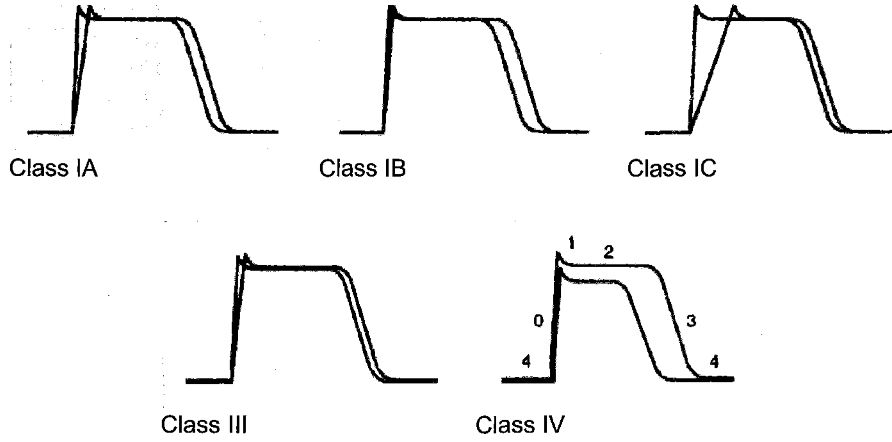
Nitrit ve nitratlar düz kas hücreleri içine girerler ve S-nitrozotiol türevlerine dönüşürler. Bu dönüşüm (metabolizma) sırasında NO oluşur.

15. Nitrat bileşikleriyle ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi <u>yanlıştır</u>? (Eylül 2011)

A) Arteriollerdeki gevşetici etkisi venlerdekinden daha fazladır
B) Etkinlikleri nitrik oksit aracılığı ile olur
C) Guanilat siklazı aktive ederler
D) Düz kaslar üzerinde gevşetici etkileri vardır
E) Miyokardın oksijen gereksinimini azaltırlar

Doğru cevap: A

Nitrat bileşikleri venleri arterlerden daha çok gevşetirler Metabolizmları sonucunda NO üretirler. No, solubl guanilat siklazı aktive eder. cGMP düzeyi artar ve myozin hafif zincirinde defosforilasyon olarak düz kaslar gevşer. Nitratlar myokardın oksijen tüketimini azaltırlar ve tüm anjina tiplerinde kullanılırlar.



- **Sınıf I:** Faz 0'ı ve aksiyon potansiyel peak'ini baskılar.
  - o **Sınıf IA:** Faz 0'da orta derecede baskılanma, aksiyon potansiyel süresinde (APS) uzama, efektif refraktör periyodda (ERP) artma
  - o **Sınıf IB:** Faz 0'da hafif baskılanma, APD'de uzama, ERP'de azalma
  - o **Sınıf IC:** Faz 0'da güçlü baskılanma, APD'de etki yok, ERP'de etki yok
- **Sınıf II:** Sempatik aktivitede azalma, hız ve kondüksiyonda azalma
- **Sınıf III:** Repolarizasyonda gecikme, APD'de uzama, ERP'de artma
- **Sınıf IV:** L-tipi kalsiyum kanal blokajı, SA ve AV'de güçlü etki, hız ve kondüksiyonda azalma

Antiaritmik İlaçlarda Vaughan-Williams Sınıflaması

İlaçlara bağlı gelişen kardiyak aritmiler

Aritmi Çeşidi	İlaç	Olası Mekanizma	Tedavi
Sinüs bradikardisi	Digoksin	Artmış vagal tonus	Antidigoksin antikor
Sinüs bradikardisi	Verapamil	Kalsiyum kanal blokajı	Kalsiyum
Sinüs bradikardisi	Beta blokör	Sempatolitik etki	İsoproterenol
AV blok	Klonidin, Metildopa		Geçici kalp pili
Sinüs taşikardisi	Beta blokör yoksunluğu	Beta reseptör upregülasyonu	Beta blokör
AF'de artmış ventriküler atım sayısı	Kinidin, Flekainid Propafenon	Atriumda kondüksiyon yavaşlaması	AV nod blokörleri
WPW'lı hastalarda AF'de artmış ventriküler atım sayısı	Digoksin Verapamil	Azalmış aberan yol refraktörü	IV prokainamid Kardiyoversiyon
Multifokal atrial taşikardi	Teofilin	İntrasellüer kalsiyum artışı, gecikmiş arddepolarizasyon	Teofilini kesme Verapamil?
Polimorfik VT ve Uzun QT (Torseles de pointes)	Kinidin, Sotalol, Prokainamid, Disopiramid, Dofetilid, Ibutilid, Amiodaron	Erken ard depolarizasyona bağlı artmış aktivite	Kalp pili İsoproterenol Magnezyum
Sonlandırılamayan VT	Flekainid, Propafenon Kinidin	Reentry'de azalmış kondüksiyon	IV bolus sodyum enjeksiyonu
Atrial taşikardi ve AV blok	Digoksin	Geç arddepolarizasyona bağlı artmış aktivite	Antidigoksin antikor
Ventriküler fibrilasyon	Uygunsuz verapamil kullanımı	İleri hipotansiyon ve/ya miyokard iskemisi	Kardiyak resüstasyon Kardiyoversiyon

Antiaritmiler ve Antijenal İlaçlar İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Grup1C (flekainid...) antiaritmikler, potasyum kanal blokajı yapmasına ragmen aksiyon potansiyeli süresini uzatmaz.**
2. **Ventriküler fibrilasyonunun medikal tedavisinde ilk tercih,amiodarondur, ikinci tercih ise lidokain ile birlikte prokanamiddir.**
3. **Karaciğerde mikrozomal enzimleri inhibe eden en uzun etkili ve en geniş spektrumlu antiaritmik ilaç hangisidir...** Amiodaron
4. **Tiroid fonksiyon bozukluğu yapan antiaritmik ilaç...** Amiodaron
5. **Pulmoner ve tiroid toksisitesi olmayan amiodarone türevi ilaçlar...** Dronedaron ve selivaron
6. **Çinkonizm (Tinnitus, işitme kaybı, görme bozukluğu, trombositopeni) ishal yapan antiaritmik...** Kinidin
7. **QT aralığını uzatan, K kanal blokajı yapan beta blokör...** Sotalol (Grup3)
8. **Negatif dromotropik etkisi en güçlü, AV düğümü en fazla baskılayan ve PR aralığını en fazla uzatan antiaritmik ilaç...** Adenozin
9. **K kanalını en güçlü bloke eden, dolayısıyla repolarizasyonu en fazla baskılayan, QT aralığını ve aksiyon potansiyeli süresini en fazla uzatan antiaritmik...** Amiodaron
10. **Na kanalllarını en güçlü bloke eden, dolayısıyla depolarizasyonu en fazla baskılayan, QRS aralığını en fazla uzatan antiaritmik ilaç...** Flekainid
11. **Aşağıdaki antiaritmiklerden hangisi çok az kardiyak depresyon yapmasından dolayı trisiklik antidepresan, dijital zehirlenmesi ve myokard infarktüsü gibi durumlarda ilk seçenek olarak kullanılır...** Lidokain
12. **Adenozin, bronkokonstriksiyon yapar, astımda kontrendikedir.**
13. **Antiaritmiklerin hangisinin kullanımı sırasında çay ve kahve içiminden sakınmak gerekir...** Adenozin (Metilliksantin (çay,kahve) adenozin reseptörlerini bloke eder)
14. **Acil servise aritmi ön tanısıyla getirilen hastanın hikayesinde antiagregan ilaç dipiridamol kullandığı tespit edilmiştir. Hastaya uygulanan antiaritmik tedavisi sırasında hastanın göğsünde yanma, nefes almasında zorluk ve yüksek dereceli atrioventriküler bloklar tespit edilmiştir.Hastaya hangi antiaritmik uygulanmış olabilir...** Adenozin (Dipirimadol, adenozin uptake'ini inhibe eder ve etkisini artırır. Adenozin AV düğümü en fazla baskılayan antiaritmik ilaçdır ve etkisi artınca AV bloklara yol açabilir.)
15. **Supraventriküler taşikardinin ilk ve en etkili tedavisi adenozindir.**
16. **Adenozin, kardiyak transplantda kontrendikedir.**
17. **Dizopramid, BPH ve glokom da kontrendikedir.**
18. **Flekainid-Kalp yetmezliği ve MI da kontrendikedir.**
19. **Kinidin, diyarede kontrendikedir.**
20. **Prokainamid, artrit de kontrendikedir.**
21. **Meksilaetin, tremor da kontrendikedir.**
22. **Organik nitratlarda kronik kullanımda tolerans önemli bir problemdir. Nedeni cGRP azalmasıdır.**
23. **Hem beta blokörlerin hem de nitratların anjina tedavisinde oluşturabilecekleri ortak olumsuz etki...** Koroner arter perfüzyonunda azalma
24. **Ranolazin, (-) inotropik, ivabradin (-) kronotropik etkiye sahipdir.**
25. **Hem NO salan, hem de potasyum kanal açıcı antianjinal...** Nikorandil
26. **Kalpte pFOX (yağ asidi oksidasyon yolağı), inhibisyonu yapan anjinal ilaç...** Trimetazidin
27. **Geç sodyum kanallarını (INa) baskılayarak, Na-Ca exhancer sistemini inhibe ederek, hücre içi kalsiyum konsantrasyonunu ve kardiyak kontraktiliteyi baskılayan antianjinal ilaç...** Ranolazin
28. **Rho kinaz inhbiitörü antianjinal ilaç...** Fasudil
29. **Beta blokörlerin ve kalsiyum kanal blokörlerinin anjina tedavisinde, oksijen tüketimini arttırıcı yöndeki istenmeyen etkileri;** Diyastol sonu hacim ve ejeksiyon süresi artışı
30. **Beta blokör, koroner spazma yol açarlar bu nedenle varyant anginada kontrendikedir. Kalsiyum kanal blokörleri ise varyant anjina da endikedir.**

HİPOLİPİDEMİK İLAÇLAR

1. **Dislipidemi tedavisinde kullanılan ilaçlarla ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır?** (Eylül 2015 Orijinal)

   A) Atorvastatin hepatositlerde LDL-kolesterol reseptör ekspresyonunu azaltır.
   B) Klofibrat plazma trigliserid düzeylerini azaltır.
   C) Kolestipol bağırsaklarda safra asidi atılışını artırır.
   D) Ezetimib bağırsaklarda kolesterol emilimini azaltır.
   E) Niasin plazmada HDL-kolesterol düzeylerini artırır.

Doğru cevap: A

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Hipolipidemik ilaçlarla ilgili verilen aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır?** (Eylül 2015 BENZERİ)
>
> A) Rosuvastatin, HMG KoA redüktaz enzimini inhibe ederek etki gösterir.
> B) Pravastatin, karaciğerde LDL reseptör sayısını artırarak plazmadan LDL klerensini artırır.
> C) Fenofibrat, PPAR alfa reseptörü üzerinden etki gösterir.
> D) Kolestiramin, trigliserit düzeylerini düşürür.
> E) Niasin lipoprotein a düzeyini azaltır.
>
> ***Doğru cevap: D***

Dislipidemi tedavisinde kullanılan ilaçlar hakkında genel bilgiler sorgulanmaktadır. Bu konuda çıkabilecek en temel soru, bu ilaçların etki mekanizmaları ve lipid profilini nasıl değiştirdikleridir. Burada da beklendiği şekilde bu bilgi sorulmaktadır.

Statinler (atorvastatin, rosuvastatin, pravastatin...) HMGKoA redüktaz enzimini inhibe ederek kolesterol sentezini azaltırlar. LDL düzeyini en fazla düşüren ilaçlardır. Karaciğerde LDL reseptör sayısını artırarak plazmadan LDL klerensini artırırlar. Bu nedenle "A" seçeneğinde verilen "LDL-kolesterol reseptör ekspresyonunu azaltır" cümlesi yanlıştır.

Klofibrat ve fenofibrat, fibrik asit türevi hipolipidemik ilaçtır. Fibrik asit türevleri plazma trigliserit düzeyini en fazla düşüren hipolipidemik ilaç grubudur.

Kolestipol ve kolestiramin, safra asidi bağlayan reçinedir ve safra asitlerinin enterohepatik dolaşımını keserek feçesle itrahını artırır.

Ezetimib, kolesterol transport proteini olan NPC1L1'i (Nieman pick C1-like 1 protein) inhibe ederek duedonumda kolesterol absorbsiyonunu baskılar.

Niasin, en geniş spektrumlu hipolipidemik ilaçtır. HDL düzeyini en fazla yükselten hipolipidemik ilaçtır. Lipoprotein a düzeyini azaltır.

2. **Homozigot ailesel hiperkolesterolemi tedavisinde kullanılan ve apoB100 mRNA'sını hedefleyen antisense oligonükleotit aşağıdakilerden hangisidir?** (Ağustos 2017 Orijinal)

   A) Alirocumab
   B) Mipomersen
   C) Lomitapid
   D) Anacetrapib
   E) Ezetimib

Doğru cevap: B

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> Homozigot ailesel hiperkolesterolemi tanısı almış bir hasta için karaciğerde apoB100 mRNA'sını hedefleyen antisense oligonükleotit yapıda bir ilaç reçete edilecektir. Cilt altına enjeksiyon yolu ile kullanılacak olan bu ilaç düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ve lipoprotein (a) düzeyini düşürmekte ve grip benzeri bir tablo oluşturabilmektedir.
>
> **Bu ilaç aşağıdakilerden hangisidir?** (Ağustos 2017 BENZERİ)
>
> A) Lomitapid
> B) Mipomersen
> C) Alirocumab
> D) Ezetimib
> E) Anacetrapib
>
> ***Doğru cevap: B***

Farmakolojide, tamamen yeni bir moleküle ya da yeni bir etki mekanizmasına dayalı bir ilaç ruhsat aldığında yeni bir TUS sorusu olarak değerlendirilmelidir. Bu soruda da genetik temelli bir hiperkolesterolemi tipi için geliştirilmiş yeni bir ilaç sorgulanmıştır.

Lomitapid, mikrozomal trigliserid transfer proteini (MTP) inhibe ederek VLDL sentezini baskılar. Ailesel hiperkolesterolemi tedavisinde LDL'yi azaltmak için kullanılır.

Mipomersen karaciğerde apoB100 mRNA'sını hedefleyen antisense oligonükleotit yapıda bir ilaçtır. Homozigot ailesel hiperkolesterolemide kullanılır. Cilt altına enjeksiyon yolu ile kullanılan bu ilaç düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ve lipoprotein (a) düzeyini düşürmekte ve grip benzeri bir tablo oluşturabilmektedir.

Alirocumab, PCSK9 (proprotein konvertaz subtilisin/keksin tip 9) inhibitörüdür. LDL seviyesinde %70 azalma oluşturan lipit düşürücüdür. Trigliserid ve lipoprotein (a) seviyelerinde de azalma oluşturur.

Ezetimib kolesterol transport proteini olan NPC1L1'i (Niemann-Pick C1-like 1 protein) bağırsakta inhibe ederek duodenumda kolesterol absorbsiyonunu baskılar. Bu da kompanzatuar olarak karaciğerde kolesterol sentezini ve LDL reseptör sayısını arttırır. Statini tolere edemeyen hastalarda kullanılır.

Anacetrapib veya Torcetrapib ve Dalcetrapib HDL'deki kolesterolü LDL ve VLDL'ye transfer eden protein (kolesterol ester transfer protein-CETP) inhibitörüdürler.

3. **Aşağıdaki statinlerden hangisi ön ilaçtır ve alındıktan sonra vücutta aktif şekline dönüşür?** (Eylül 2015 Orijinal)

   A) Atorvastatin
   B) Fluvastatin
   C) Pravastatin
   D) Simvastatin
   E) Rosuvastatin

Doğru cevap: D

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **İnvitro etki etmeyen ancak invivo etki edebilen statin türevi hipolipidemik ilaç; aşağıdakilerden hangisidir?** (Eylül 2015 BENZERİ)
>
> A) Serivastatin
> B) Fluvastatin
> C) Pravastatin
> D) Lovastain
> E) Rosuvastatin
>
> ***Doğru cevap: D***

Klinikte sık olarak kullandığımız önemli bir hipolipidemik ilaç grubu olan statinlerin birçok şekilde özellikleri sorulmuştur. Etki mekanizması, advers etkileri, ilaç etkileşimleri v.b şekildeki sorular gibi bu kez de "ön ilaç" olma sorgulanmıştır.

Genel olarak statinler, HMGKoA redüktaz enziminin inhibitörleridir. Kolesterol sentezinin ilk basamağını katalizleyen enzimi bloke ederler.

Atorvastatin: Uzun etkili ve güçlü statindir. Ön ilaç değildir.

Fluvastatin: Kısa etkili statindir. Ön ilaç değildir.

Pravastatin: Karaciğerde CYP enzimleri ile metabolize edilmeden idrarla atıldığı için metabolizma düzeyinde ilaç etkileşimine girmez. Ön ilaç değildir.

Simvastatin: Ön ilaçtır. Bir diğer ön ilaç lovastatindir.

Rosuvastatin: Uzun etkili ve çok potent statindir. Ön ilaç değildir.

4. **Aşağıdakilerden hangisi karaciğer sitokrom enzim sistemleri ile metabolize edilen ilaçlardan biri değildir?** (Eylül 2005)

   A) Serivastatin
   B) Atorvastatin
   C) Simvastatin
   D) Fluvastatin
   E) Pravastatin

Doğru cevap: E

HMG CoA redüktaz inhibitörleri (statinler) kolesterol sentezinde hız belirleyici aşamayı (asetilCoA'nın mevalonata dönüşümünde ara basamak olan HMG CoA-mevalonat dönüşümünü) inhibe ederler. Pekçoğu mikrozomal enzimler ile metabolize olur. Mikrozomal enzimler ile metabolize olmadığı için; metabolizma düzeyinde ilaç etkileşimine girme ihtimali en düşük olan pravastatin'dir. Detaylı bilgi için bir önceki sorunun açıklamasını inceleyiniz.

5. **Hidroksi-metil-glutaril-CoA (HMGCoA) redüktazı inhibe ederek kolesterol sentezini azaltan ilaç aşağıdakilerden hangisidir?** (Nisan-91) (Nisan-93)

   A) Gemfibrozil **B)** Neomisin
   C) Lovastatin **D)** Ezetimib
   E) Nikotinik asit

Doğru cevap: C

Hiperlipidemi tedavisinde kullanılan ilaçlarla ilgili önemli bir soru kalıbı bu ilaçların etki mekanizmasıyla ilgilidir. Detaylı bilgi için bir önceki sorunun açıklamasını inceleyiniz.

Gemfibrozil, fibrik asit türevi hipolipidemik ilaçtır. PPAR alfa reseptörü üzerinden etki gösterir. Fibrik asit türevleri plazma trigliserit düzeyini en fazla düşüren hipolipidemik ilaç grubudur.

Neomisin, aminoglikozid grubu antibiyotiktir. Cerrahi öncesi barsak temizliği için kullanılır.

Ezetimib, kolesterol transport proteini olan NPC1L1'i (Nieman pick C1-like 1 protein) inhibe ederek duedonumda kolesterol absorbsiyonunu baskılar.

Niasin (nikotinik asit), en geniş spektrumlu hipolipidemik ilaçtır. Endotel bağımlı lipoprotein lipazı aktive eder, yağ dokusundaki hormona duyarlı lipazı inhibe eder. ***"Lipid Metabolizması" başlıklı şekile bakınız.***

"Lipid Metabolizması" başlıklı şekile bakınız.

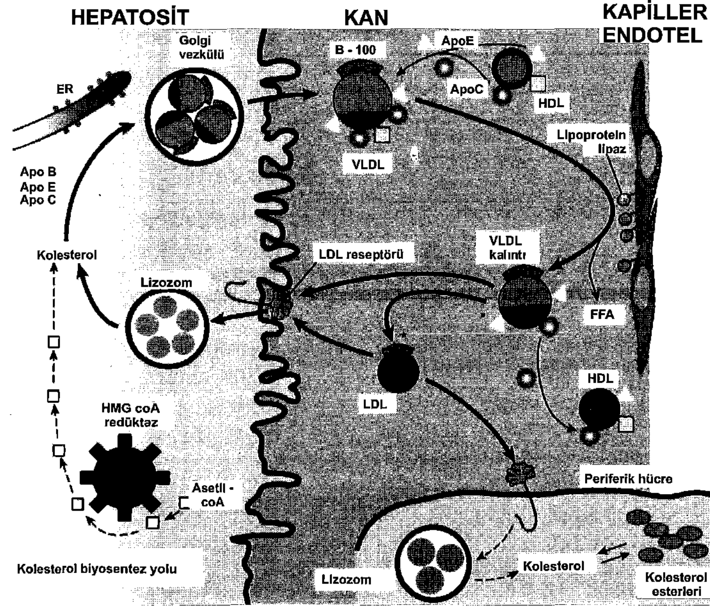
6. **HMG-KoA redüktaz inhibitörü kullanan bir hastada aşağıdakilerden hangisinin plazma seviyesinin yükselmesi daha olasıdır?** (Eylül 2013 Orijinal)

   A) Tirozin hidroksilaz
   B) Monoamin oksidaz
   C) Kreatin kinaz
   D) Alkalen fosfataz
   E) Aldehit dehidroginaz

Doğru cevap: C

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> I. Atorvastatin
> II. Daptomisin
> III. Süksinilkolin
>
> **Yukarıdaki ilaçlardan hangisinin ya da hangilerinin kullanımı sırasında plazma da kreatin kinaz düzeyinin artması daha olasıdır?** (Eylül 2013 BENZERİ)
>
> A) Yalnız I
> B) Yalnız II
> C) I ve II
> D) II ve III
> E) I, II ve III
>
> ***Doğru cevap: E***

Statin grubu lipid düşürücüler HMG-KoA redüktaz inhibisyonu yaparak kolesterol seviyesini azaltırlar. Yan etkileri myopati ve kas ağrısıdır. Myopati yapan bir ilacın takibinde kreatin kinaz enziminin seviyesinde artış beklenmesi doğaldır.



FFA: Serbest yağ asidi, LDL: Low-density lipoprotein, HDL: High-density lipoprotein, VLDL: Very low-density lipoprotein, Apo: Apoprotein, ER: Endoplazmik retikulum

Lipid Metabolizması

Yan Etkiler:

Statinlerin en ciddi yan etkisi **myozit (rabdomyoliz) ve anjiyoödemdir.** Rabdomyoliz özellikle vücut kitlesi ufak hastalarda ve hipotiroidide görülür. Rabdomyoliz sonucunda myoglobinüri ve renal hasar gözlenebilir. Karaciğer enzim yüksekliği, myalji, GİS bozuklukları, uykusuzluk, deri döküntüleri, kreatinin kinaz yüksekliği diğer yan etkilerdir. Statin kullanan hastalarda ALT ölçümü rutin yapılırken, kreatin kinaz takibi statinlerin miyopati oluşturan gemfibrozil gibi ilaçlarla kombine kullanımı sırasında rutin yapılır.

Statin (rosuvastatin vb.) benzeri kreatin kinaz yüksekliği oluşturan ilaçlar ise gemfibrozil başta olmak üzere fibratlar, HIV ilacı raltegravir, süksinilkolin, yüksek doz alkol kullanımı ve MRSA tedavisinde kullanılan antibiyotik daptomisindir. Miksödem koması ve nöroleptik malign sendromda da kreatin kinaz yüksekliği görülebilir.

7. **Bağırsakta safra asitlerini bağlayarak hipolipidemik etki oluşturan ilaç; aşağıdakilerden hangisidir?** (Nisan-97)

A) Kolestiramin
B) Klofibrat
C) Lovastatin
D) Neomisin
E) Pravastatin

Doğru cevap: A

Kolestiramin, kolestipol, kolesevelam ve kolestilan safra asidi bağlayıcı reçinelerdir.

SAFRA ASİDİ BAĞLAYAN REÇİNELER

Preperatlar: Kolestiramin, Kolestipol, Kolesevelam, Kolestilan, Kolekstran

Reçinelerin Etki Mekanizması

- Safra asitlerinin enterohepatik sirkülasyonunu engellerler. Karaciğer azalan safra asit düzeyini yükseltmek için kolesterolü harcar. Böylelikle plazma kolesterol düzeyini indirekt yolla düşürürler. Etkileri kimyasal antagonizma örneği oluşturur.
  - o Yani kolesterolün karaciğerde safra asidine dönüşümünü dolaylı bir şekilde hızlandırırlar.
- Sadece kolesterol'ü düşürürler. Trigliseridi arttırabilirler (farsenoid X reseptörlerinin aktivasyonunu azalttıkları için). Bu nedenle tek başlarına sadece tip IIA'da kullanılabilirler. Diğer tiplerde kullanılacaklarsa, fibrik asit türevleri ile kombine edilmeleri gerekir.
- Ayrıca karaciğerde LDL reseptör sayısını da arttırırlar.
- GLP-1 sekresyonunu arttırdıkları için; diyabetik hastalarda faydalıdırlar.

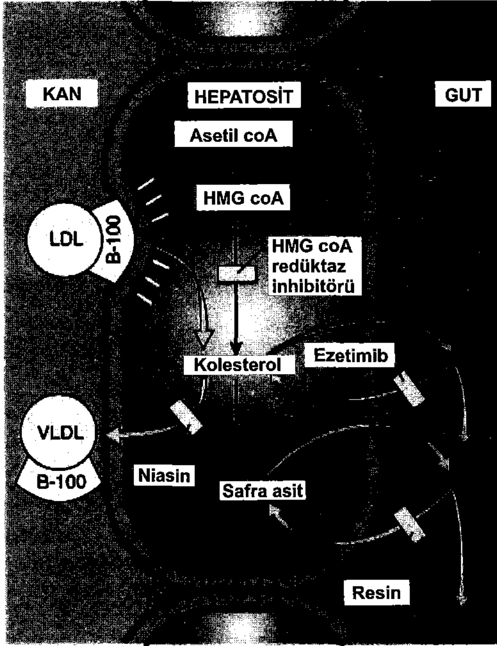
8. **Aşağıdakilerden hangisinin hipolipidemik etkisi <u>yoktur</u>?** (Eylül-93)

A) Gemfibrozil **B)** Lovastatin
C) Kolestiramin **D)** Nikotinik asit
E) Oral kontraseptifler

Doğru cevap: E

Oral kontraseptiflerin hipolipidemik etkisi yoktur. Diğer seçeneklerin tamamı hipolipidemik etkisi olan ilaçlardır.

- **Ezetimib:** Kolesterolün emilimini engeller.
- **Resinler (Reçineler):** Safra asitlerinin enterohepatik sirkülasyonunu engeller.
- **Statinler:** Kolesterol sentezinde hız kısıtlayıcı basamak olan HMG-coA redüktazı inhibe eder. Karaciğerde LDL reseptör sayısını arttırır.
- **Fibrik asit türevleri:** Lipoprotein lipaz aktivitesini arttırır.
- **Niasin (Nikotinik asit = Vitamin B_3):** Lipoprotein lipaz aktivitesini arttıır. VLDL ve LDL'yü düşürür. HDL'yi belirgin arttırır. Ayrıca koenzim formu aynı anda 2 elektron ve 1 proton transferinde rol alır.



VLDL: Very low-density lipoprotein, LDL: Low-density lipoprotein, R: LDL reseptörü, GUT: Gastrointestinal lümen

Hipolipidemik İlaçların Etki Mekanizmalar

9. Aşağıdakilerden hangisi safra asitlerinin gastrointestinal atılımları artırarak; kan kolesterol düzeyinin düşmesine neden olur? (Eylül 2008)

A) Klofibrat
B) Nikotinik asit
C) Kolestipol
D) Lovastatin
E) Gemfibrozil

Doğru cevap: C

Soru kökü; safra asidi bağlayan reçinelerin (kolestipol) etki mekanizmasını tanımıyor. Detaylı bilgi için bir önceki sorunun açıklamasını inceleyiniz.

DİĞER HİPOLİPİDEMİKLER

Ezetimib

- **Mekanizma:** Kolesterolün ve fitostrerolün intestinal emilimini (NPC1L1 inhibisyonu) engeller. Ayrıca karaciğerde LDL reseptör sayısını arttırır. Mikrozomal enzimler ile metabolize olmaz (Hepatotoksik etkisi sınırlıdır).
- **Yan etki:** Yağlı feçes

Orlistat (Xenical®)

- **Mekanizma:** Diyetle alınan trigliseridin hidrolizini inhibe eder. Gastrik/Pankreatik lipazları inhibe eder.
- Ayrıca obezite tedavisinde de kullanılmaktadır

Torcetrapib, Anacetrapib, Dalcetrapib, Evacetrapib

- **Mekanizma:** Kolesterol ester transfer protein inhibisyonu yaparlar.
- HDL düzeyini belirgin düzeyde yükseltirler.

Lomitapid

- **Mekanizma:** Mikrozomal trigliserid transfer protein inhibisyonu yapar.

Mipomersen

- **Mekanizma:** ApoB100 sentezini baskılayan bir oligonükleotid'dir.

Alirocumab, Evolucumab

- **Mekanizma:** LDL reseptörünü parçalayan PCSK9'a karşı bir monoklonal antikordur.
- Karaciğerde LDL alımı artar, plazma LDL konsantrasyonu düşer.

İcosapent etil

- **Mekanizma:** Omega-3 yağ asidi EPA'nın etil esteridir.
- Hipertrigliseridemide kullanılır.

10. Hiperkolesterolemilerin tedavisinde kullanılan ve kolesterol sentezini inhibe ederek etki eden ilaçların başlıca hedef enzimi aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül-2000)

A) HMG-CoA liyaz
B) HMG-CoA redüktaz
C) HMG-CoA sentetaz
D) Fosfofruktokinaz
E) Mevolanat sentetaz

Doğru cevap: B

Kolesterol sentezinde hız kısıtllayıcı enzim; HMG-CoA redüktazdır. Bu enzimi inhibe eden ilaçlar; statinlerdir.

HMG Co-A (3-hidroksi-3-metilglutaril co-A) enzimleri

- Çeşitli 'HMG co-A' kelimesini içeren enzimler vardır. Etkileri ve görevleri birbirinden çok farklıdır.
- **HMG co-A sentaz:** Asetil co-A ve Asetoasetil co-A'dan, HMG co-A sentezlenmesini sağlar.

- **HMG co-A liyaz:** Mitokondride bulunur, keton sentezinde görevlidir.
- **HMG co-A redüktaz:** Sitoplazmada bulunur, kolesteron sentezinde hız kısıtlayıcı basamaktır. Statin grubu hipolipidemiklerin inhibe ettiği enzimdir.

11. Hipertrigliseridemi tedavisinde öncelikle tercih edilmesi gereken ilaç; aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 2004)

A) Nikotinik asit
B) Gemfibrozil
C) Atorvastatin
D) Simvastatin
E) Kolastiramin

Doğru cevap: B

Hiperlipideminin komponentine göre ilaç tercihi değişebilir. Kolesterol yoğun hiperlipidemide öncelikle statinler tercih edilir. Trigliserit yoğun hiperlipidemide öncelikle fibrik asit türevleri (gemfibrozil) tercih edilir.

Hiperlipoproteinemi tipleri

Tip	Artmış Lipoprotein	Tedavi Seçeneği
I	Şilomikron	Niasin, Fibrat
IIa	LDL	Statin, Ezetimib
IIb	LDL + VLDL	Niasin + Statin
III	Anormal IDL	Niasin, Fibrat
IV	VLDL	Niasin, Fibrat
V	VLDL + şilomikron	Niasin, Fibrat

Kolesterol yüksekliği olanlar: Tip IIA
Tirigliserid yüksekliği olanlar: Tip I, Tip IV, Tip V
Miks tip: Diğerleri

LDL: Low Density Lipoprotein, **VLDL:** Very Low Density Lipoprotein, **IDL:** Intermediate Density lipoprotein, **HDL:** High Density lipoprotein

12. Aşağıdakilerden hangisinin yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düzeyinin artırıcı etkisi en fazladır? (Nisan 2014 Orijinal)

A) Niasin
B) Ezetimib
C) Atorvastatin
D) Kolestramin
E) Gemfibrozil

Doğru cevap: A

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Aşağıdaki hipolipidemik ilaç çiftlerinden hangisinin, HDL düzeyini arttırıcı etkisi en yüksektir? (Nisan 2014 BENZERİ)

A) Nikotinik asit - Torcetrapib
B) Ezetimib - Nikotinik asit
C) Simavastatin - Kolestiramin
D) Kolestramin - Lomitapid
E) Fenofibrat - Atorvastatin

Doğru cevap: A

Derslerde ve kampta vurguladığımız direkt bilgiyi sorgulayan orta zorlukta kardiyovasküler sistem sorusu.

Yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düzeyini en fazla arttıran lipid düşürücüler Torcetrapib ve Niasin'dir. Torcetrapib kolesterol ester transfer protein (CETP) inhibitörüdür. HDL seviyesini yaklaşık %55-60 arttırır. HDL'yi 2. sırada arttıran ilaç ise, Nikotinik asit (Niasin)'dir. Niasin HDL seviyesini yaklaşık %40 oranında arttırır. Torcetrapib klinik denemelerde kardiyovasküler yan etki ve ölümlere neden olabildiği için piyasaya çıkamamıştır. Türevleri olan Anacetrapib ve dalcetrapib geliştirme aşamasında olan ilaçlardır.

Hipolipidemik ilaçlar

	LDL	HDL	Trigliserid	Lipoprotein a
Statin	% 60↓	%9↑	%25↓	ϕ
Fibrat	% 10↑↓	%30↑	%50↓	ϕ
Niasin	%30 ↓	%40↑	%25-50↓	↓

Hipolipidemik İlaçlar İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Kolesterol sentezi gece gerçekleştiği için, gece yatmadan önce almak gerekir.**
2. **Pravastatin: karaciğerde CYP enzimleri ile metabolize edilmeden idrarla atıldığı için metabolizma düzeyinde ilaç etkileşimine girmez.**
3. **Pitavastatin: CYP2C9 ile minimal metabolize olduğundan, metabolizma düzeyinde ilaç etkileşimi daha düşüktür Biyoyararlanımı en yüksek olan statin, pitavastatindir.**
4. **Statinler teratojendir.**
5. **İleri derecede yanığı olan hastalarda yara iyileşmesini geciktirebileceği için tercih edilmemesi gereken ilaç...**Simvastatin
6. **HMG-KoA redüktaz inhibitörlerinin yan etkileri...**Miyopati (kreatin kinaz yükselmesi), kabızlık, hepatotoksisite (ALT yükselmesi)
7. **Hiperlipidemi tedavisinde kullanılan lipoprotein lipaz aktivitesini arttıran ilaçların etkisi...** Trigliserid düzeyini azaltma
8. **Hipolipidemik ilaçlardan hangisi özellikle metabolik sendromu olan kişilerde sıklıkla reçete edilir...**Fibrik asid türevleri
9. **PPAR alfa üzerinden etki gösteren hipolipidemik ilaç...** Fibrik asid türevleri
10. **Klofibrat, antikoagülan ve antiagregan etkilidir.**
11. **Hiperlipidemi tedavisi için bir ilaç kullanmaya başladıktan sonra vücudunun üst kısmında flushing ve kaşıntı gelişen hasta kliniğe başvuruyor. Kullanılan ilaç büyük olasılıkla hangisidir...**Niasin

12. Kolesterol düşürücü etkiye sahip olan aşağıdaki ilaçlardan hangisinin yan etkileri, insülin direncini artırma, hiperürisemi, nadiren akantozis nigrikans, gastrit, kardiyak aritmi ve maküler dejenerasyondur... Niasin

13. On yıldır bilinen gut hastalığı olan ve son 6 aydır kriz yaşamayan 50 yaşındaki erkek hastada, kontrol amacıyla gittiği bir hekimin lipid yüksekliği nedeniyle verdiği bir ilacı kullandıktan 2 gün sonra, sağ ayak metatars başında şişlik, kızarıklık ve ağrı gelişiyor. Bu klinik tabloya yol açması en olası ilaç aşağıdakilerden hangisidir... Niasin (Hiperürisemi oluşturduğu için gut atağına neden olur)

14. Nikotinik asit kullanımı sonrası gelişen aşağıdaki yan etkilerden hangisinin tedavisinde asetilsalisilik asit verilir... Flushing (Niasin'in flushing yapmasının nedeni PGD2'dir. NSAİİ'lar siklooksijenaz enzimini inhibe ederek PGD2 sentezini baskılarlar ve flushing tedavisinde kullanılır.)

15. Kolesterol'un karaciğerde metabolizmasını hızlandırarak plazma düzeyini düşüren hipolipidemik ilaç... Safra asidi bağlayıcı reçine (kolestiramin...)

16. Yan etki olarak trigliserit düzeyini artıran hipolipidemik ilaç grubu... Safra asidi bağlayıcı reçine

17. K vitamini malabsorbsiyonu ve hipoprotrombinemi yapan hipolipidemik ilaç... Safra asidi bağlayıcı reçine

18. Varfarinin etkisini artıran hipolipidemik ilaç... Safra asidi bağlayıcı reçine

19. Hangi hipolipidemik ilacın kanamaya neden olmasını engellemek için K vitamini replasmanı gerekebilir... Safra asidi bağlayıcı reçine

20. Atrial fibrilasyon nedeniyle varfarin kullanan hastada, hangi hipolipidemik başlanırsa varfarin dozunu azaltmak gerekir... Safra asidi bağlayıcı reçine

21. Gebe ve çocuklarda güvenli olan hipolipidemik ilaç... Safra asidi bağlayıcı reçine

22. Kolestiramin, Tip II DM ve safra tuzuna bağlı diyare tedavisinde kullanılır.

23. Statinler ile birlikte kullanıldığında statinlerin dozunun azaltılmasını sağlayarak miyopati riskini azaltan ve NPC1L1 (nieman pick) inhibisyonu sayesinde duedonumdan kolesterol emilimini azaltan hipolipidemik ajan... Ezetimib

24. CETP (kolesterol ester transfer protein) inhibitörü hipolipidemik ilaç... Torcetrabip

25. Mikrozomal trigliserid transfer protein inhibisyonu yapan hipolipidemik... Lomitapid

26. LDL reseptörünü parçalayan PCSK9'a (proprotein konvertaz subtilisin keksin tip 9) karşı bir monoklonal antikor olan hipolipidemik ilaç... Alirocumab, Evolucumab

ANTİKOAGÜLAN İLAÇLAR

1. Heparinin etki mekanizması ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi doğru değildir? (Nisan-2013)

A) Doğrudan trombini inhibe eder
B) Antitrombin III bağlanarak etki gösterir
C) Faktör Xa'yı inhibe eder.
D) Trombin-antitrombin reaksiyonunun hızını artırır
E) Faktör IIa'yı inhibe eder

Doğru cevap: A

Heparin; doğrudan değil antitrombin III üzerinden indirekt bir yolla trombin ve FXa inhibisyonu yapar.

HEPARİN (Fraksiyone olmamış = Yüksek molekül ağırlıklı)

Mekanizma: Antitrombin III aracılığıyla ile trombin ve faktör Xa (eşit düzeyde) inhibisyonu yapar. Trombin-antitrombin reaksiyon hızını arttırır. Koagülasyon proteazlarının antitrombin ile inhibisyonunu katalizler.

Lokalizasyon: Mast hücre ve bazofil granüllerinde bulunur. Granüllerde histamin ile birlikte bulunur.

Takip parametresi: aPTT (aktive parsiyel tromboplastin zamanı)

Plasentayı geçemez: Teratojen değildir, gebelikte kullanılabilir

İntravenöz uygulanır: Hızlı etkilidir. Kısa etkilidir. Acil durumlarda (derin ven trombozu, pulmoner emboli) tercih edilir.

2. Heparinin etkisi aşağıdakilerden hangisi üzerinden olur? (Nisan-89, Nisan-94)

A) Protrombin
B) C protein
C) Damar kasılması
D) Antitrombin III
E) Trombin

Doğru cevap: D

Heparin antitrombin III üzerinden indirekt antikoagülen etki oluşturur.

3. Heparinin etki şekli aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan-90, Eylül-92)

A) Trombini inhibe eder
B) Siklooksigenaz enzimini inhibe eder
C) K vitamini antagonistidir
D) Fibrinolizi inhibe eder
E) Trombosit agregasyonu yapar

Doğru cevap: A

Heparin; antitrombin üzerinden trombin ve FXa inhibisyonu yapar.

Bir önceki sorunun açıklamasına bakınız...

4. Venöz trombozis ve pulmoner embolizm başlangıcında ve profilaksisinde kullanılabilen fondaparinuks'un; etki mekanizması aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 2012)

A) Doğrudan etkili faktör Xa inhibisyonu
B) Doğrudan etkili trombin inhibisyonu
C) K vitamini antagonisti
D) Antitrombin aracılı faktör Xa inhibisyonu
E) Antitrombin aracılı trombin inhibisyonu

Doğru cevap: D

Fondaparinuks; bir sentetik heparin analoğudur. Antitrombin 3 aracılığıya sadece faktör 10a' yı inhibe eder.

Doğrudan trombin inhibisyonu; hirudin'in etki mekanizmasıdır.

K vitamini antagonizması; varfarin ve dikumarol gibi oral antikoagülanların etki mekanizmasıdır. Bu ilaçlar K vitamininin rejenerasyonunu engellerler.

Antitrombin aracılı trombin inhibisyonu; heparin'in etki mekanizmasıdır. Hafif fraksiyon heparin analogları da (fraksiparin gibi) aynı şekilde etki oluşturmaktadır.

DÜŞÜK MOLEKÜL AĞIRLIKLI HEPARİN (DMAH= Fraksiyone olmuş= Parçalanmış)

Preperatlar: Enoksaparin (Clexane®), Fraksiparin, Ardeparin, Deltaparin, Bemiparin, Certoparin, Nadroparin, Reviparin, Tinzaparin, Parnaparin, Fondaparinuks, İdraparinuks

Etki mekanizmaları: Antitrombin III üzerinden faktör IIA ve faktör Xa (FXa inhibisyonu daha fazla) inhibisyonu yaparlar. Fondaparinuks FXa'ya çok daha selektiftir.

- **Takip parametresi:** Anti-Xa aktivite testidir
- **Eliminasyon organı:** Böbrektir
- Heparine göre;
  - **Efikasiteleri (Emax):** Benzerdir o Yarı ömürleri: Daha uzundur
  - **Yan etki, Kanama ihtimali, Osteoporoz riski, Trombositopeni riski:** Daha düşüktür
  - **Kullanımları:** Daha kolaydır (Subkütan uygulanırlar. Heparin paranteral uygulanır)
  - **Maliyetleri:** Daha düşüktür (Çünkü tedavi için hospitalizasyon gerekmez)
- **Antidotları:** Protamin sülfat, Taze donmuş plazma
- **Fondaparinuks** (kısa etkili), **İdraparinuks** (uzun etkili): Moleküler yapıları klsik DMAH'lardan farklıdır. Etkisileri protamin sülfat ile geri dönmez. HIT sendromunda kullanılabilirler. Sadece FXa inhibisyonu yaparlar

5. Oral antikoagülan etkisini arttıran ilaç; aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan-89)

A) Barbitüratlar
B) Amiodaron
C) Rifampisin
D) Oral kontraseptifler
E) Kolestiramin

Doğru cevap: B

Varfarinin terapötik penceresi dar bir ilaç olduğu için, etkisini azaltan veya arttıran durumlar klinik açıdan önemlidir. Sıklıkla yan yana gelebildikleri için; amiodaron ile etkileşimini bilmek önemlidir.

"Varfarinin etkisini değiştiren ilaçlar" başlıklı tabloya bakınız.

6. Oral antikoagülanların etkisini farmakokinetik olarak arttıran ilaç; aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül-90)

A) Metronidazol
B) Fenobarbital
C) Rifampin
D) Kolestiramin
E) Vitamin K

Doğru cevap: A

Soru kökünde farmakokinetik etkileşime vurgu yapıldığına dikkat edin. Detaylı bilgi için bir önceki sorunun açıklamasını inceleyiniz.

7. Aşağıdakilerden hangisi oral antikoagülanların etkisini <u>artırmaz</u>? (Nisan-95)

A) Disülfiram
B) Simetidin
C) Barbitürat
D) Amiodaron
E) Sülfometaksazol-trimetoprim

Doğru cevap: C

Bir önceki sorunun açıklamasını inceleyiniz.

8. Kumarin türevi oral antikoagülanların etkisini <u>azaltan</u> ilaç; aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan-94)

A) Rifampisin
B) Anabolik steroidler
C) Kloramfenikol
D) Kotrimoksazol
E) E vitamini

Doğru cevap: A

Bir önceki sorunun açıklamasını inceleyiniz.

9. Aşağıdakilerden hangisi pıhtılaşma faktörlerinin katabolizmasını hızlandırarak; antikoagülanların etkisini <u>arttırır</u>? (Nisan 2005)

A) Kolestiramin
B) Rifampin
C) Tiroid hormonları
D) Barbitüratlar
E) Vitamin K

Doğru cevap: C

Bir önceki sorunun açıklamasını inceleyiniz.

Kardiyovasküler Sistem Farmakolojisi

10. Aşağıdakilerden hangisi birlikte kullanıldığında warfarinin antikoagülan etkisini artırabilir? (Nisan 2014 Orijinal)

A) Diüretikler
B) Barbitüratlar
C) K vitamini
D) Kolestiramin
E) 3. kuşak sefalosporinler

Doğru cevap: E

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> I. Hipotiroidizm
> II. Rifampin
> III. Simetidin
> IV. 3. kuşak sefalosporinler
>
> **Yukarıdakilerden hangisi ya da hangileri warfarinin antikoagülan etkisini azaltabilir?** (Nisan 2014 BENZERİ)
>
> **A)** I ve II **B)** II ve III **C)** III ve IV **D)** Yalnız II **E)** I ve IV
>
> ***Doğru cevap: A***

Sınavın klasik sayılabilecek ve orta zorlukta antikoagülan sorusu.

Varfarinin etkisini arttıran ilaçların başında 3. kuşak sefalosporinler gelir. 3.kuşak sefalosporinler varfarin gibi epoksik redüktaz enziminde inhibisyon yaratarak ve bağırsakta K vitamini üreten bakterileri baskılayarak varfarinin etkisini artırırlar.

Rifampin, CYP (sitokrom p450) enzimini indükleyerek, farmakokinetik olarak varfarinin etkisini azaltır. **Hipotiroidizm ise** farmakodinamik olarak varfarinin etkisini azaltır.

Simetidin, CYP (sitokrom p450) enzimini inhibe ederek, farmakokinetik olarak varfarinin etkisini artırır.

"Varfarinin etkisini değiştiren ilaçlar" başlıklı tabloya bakınız.

11. Warfarinin antikoagülan etki mekanizması aşağıdakilerden hangisiyle ilişkilidir? (Nisan 2015 Orijinal)

A) Protrombin karboksilasyonunun inhibisyonu
B) Trombinin aktivasyonu
C) K vitamini redüksiyonunun aktivasyonu
D) Antitrombin III'ün aktivasyonu
E) Protein C dekarboksilasyonunun inhibisyonu

Doğru cevap: A

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Antikoagülan ilaç ve etki mekanizması eşleştirmelerinden hangisi doğrudur?** (Nisan 2015 BENZERİ)
>
> A) Varfarin - Protrombin karboksilasyonunun inhibisyonu
> B) Heparin - Direkt trombin aktivasyonu
> C) Fondaparinuks - Direkt FXa inhibisyonu
> D) Rivaroksaban - Antitrombin III ile FXa inhibisyonu
> E) Bivaluridin - Direkt FXII inhibisyonu
>
> ***Doğru cevap: A***

Oral antikoagülan ilaçlar içinde çok önemli bir yere sahip olan varfarinin doğrudan etki mekanizması sorulmaktadır.

Bir oral antikoagülan olan varfarin K vitamininin yeniden aktifleşmesini sağlayan karaciğerdeki epoksid redüktaz (VKOR / vitamin K epoksiredüktaz) enzimini inhibe eder. Bu enzim inhibe olunca; K vitamininin rejenerasyonu önlenmiş olur (İnaktif epoksid halinden, aktif (inidirgenmiş) hidrokuinon şekline dönemez). Sonuçta pıhtılaşma faktörlerinden protrombin, Faktör 2-7-9-10 ve protein C'ye bağlı glutamat rezidülerinin γ-karboksillenmesi engellenmiş olmaktadır. Bu nedenle "A" seçeneğinde belirtilen protrombin karboksilasyonunun inhibisyonu mekanizması doğrudur.

Trombinin aktivasyonu koagülasyonu tetikleyecektir.

Heparin ve düşük molekül ağırlıklı heparinler **antitrombin III'ün etkinliğini artırarak** antikoagülan etki gösterirler.

Fondaparinuks, antitrombin 3 aracılığıyla faktör 10a inhibisyonu yapar.

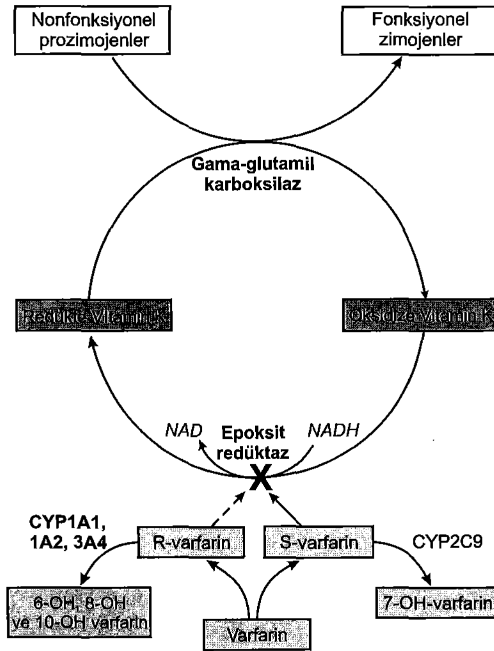
Rivaroksaban, direkt etkili oral yolla kullanılan faktör 10a inhibisyonu yapar.

Bivaluridin, direkt etkili trombin inhibitörüdür

☑ Epoksit redüktaz: Vitamin K rejenerasyonunu sağlar.

☑ Sonuç: Vitamin K eksikliği oluşur.

☑ Faktör 2, 7, 9, 10'un sentezinde gerekli olan glutamat rezidülerinin gama-karboksilasyonu engellenir.



Varfarin'in etki mekanizması

Varfarinin etkisini değiştiren ilaçlar			
Varfarinin etkisini arttıran durumlar		Varfarinin etkisini azaltan durumlar	
Farmakokinetik	Farmakodinamik	Farmakokinetik	Farmakodinamik
• Amiodaron • Simetidin • Disülfiram • Metronidazol • Flukanazol • Fenilbutazon • Sülfinpirazon • Kotrimeksazol	• Aspirin (Yüksek doz) • III. kuşak sefalosporinler • Heparin • Hipertiroidizm • Karaciğer Hastalıkları	• Barbitüratlar • Kolestiramin • Rifampin	• Diüretikler • Vitamin K • Genetik direnç • Hipotiroidizm

12. Varfarinin antikoagülan etkisi aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 2000)

A) Glutamat yan zincirlerinin karboksilasyonunu engeller
B) Fosfolipit yapısını bozarak
C) Kalsiyumu bağlayarak
D) Trombini inaktive ederek
E) Plazmini aktive ederek

Doğru cevap: A

Bir önceki sorunun açıklamasını inceleyiniz.

"Varfarin'in etki mekanizması" başlıklı şekile bakınız.

13. Kumarin türevleri antikoagülan etkilerini hangi yolla gösterir? (Eylül-2000)

A) Kalsiyumu bağlayarak
B) Trombosit agregasyonunu inhibe ederek
C) Heparini inhibe ederek
D) Vitamin K'nın etkisini inhibe ederek
E) Endotelin salgıladığı prostasiklini inhibe ederek

Doğru cevap: D

Bir önceki sorunun açıklamasını inceleyiniz.

14. Aşağıdakilerden hangisi heparinin kontrendikasyonlarından biri değildir? (Eylül-2000)

A) Şiddetli hipertansiyon
B) Akut renal yetmezlik
C) Peptik ülser
D) Akut perikardit
E) Dissekan aort anevrizması

Doğru cevap: B

Heparin; karaciğerden atılır. Renal yetmezlikte kontrendike değildir.

HEPARİN KONTRENDİKASYONLARI

- Trombositopeni
- Purpura
- İleri hipertansiyon
- İnfektif endokardit
- Aktif kanama
- Aktif tüberküloz
- Viseral karsinoma
- Karaciğer yetmezliği
- Böbrek yetmezliği
- Ülseratif GIS lezyonu
- Düşük riski

15. Aşağıdaki durumlardan hangisi oral antikoagülanların kontrendikasyonu değildir? (Eylül-87)

A) Peptik ülser
B) Atrial fibrilasyonu
C) Vasküler retinopati
D) Üriner sistem tümörleri
E) Özefagus varisleri

Doğru cevap: B

Atrial fibrilasyonu olan hastalarda kardiyak emboli riskini azaltmak için antikoagülan ilaç kullanılabilir.

Oral Antikoagülanların Kontrendikasyonları

- Gastrointestinal ve üriner sistem tümörleri
- Özefagus varisleri
- Vasküler retinopati
- Düşük tehdidi
- Akut perikardit

16. Antikoagülan kullanan bir hastada, ağrı kesici olarak aşağıdakilerden hangisi tercih edilmelidir? (Eylül 2007)

A) Naproksen **B)** Asetaminofen
C) Aspirin **D)** Proksikam
E) Ketorolak

Doğru cevap: B

Kardiyovasküler Sistem Farmakolojisi

Varfarin plazma proteinlerine %99 oranında bağlanır. Dolayısıyla albümine yüksek oranda bağlanan NSAİİ'lar varfarini albüminden uzaklaştırarak serbest ilaç fraksiyonunu artırarak; kanamaya yol açabilirler. Asetaminofen plazma proteinlerine önemsiz oranda bağlanır. Dolayısıyla varfarin ile etkileşime girmez.

17. Aşağıdakilerden hangisi heparinin antidotudur? (Eylül 2008)

A) Aktif kömür
B) Desferoksamin
C) Kolestiramin
D) Protamin sülfat
E) Potasyum permanganat

Doğru cevap: D

Antidot bir ilacın etki etmesini engelleyen maddelere verilen isimdir ve sıklıkla toksik durumlarda kullanılırlar. Heparinin antidotu protamin sülfatdır.

Desferoksamin, talasemi gibi hastalıklarda vücutta biriken demiri atmak için kullanılan demir şelatörüdür.

Kolestiramin, LDL reseptör sayısını arttıran bir hipolipidemik ilaçtır.

HEPARİN İNTOKSİKASYON TEDAVİSİ

Antidot: Protamin sülfat

- Kimyasal antagonizma oluşturur. Protamin bazik yapıdadır, asidik yapıdaki heparine ve DMAH'e bağlanarak etkileri hızla nötralize eder.
- Protamine allerjisi olan kişilerde: Toluidin mavisi kullanılır

18. Aşağıdaki antikoagülan etkili ilaçlardan hangisi oral yolla kullanılır? (Eylül 2014 Orijinal)

A) Deltaparin
B) Fondaparinuks
C) Bivalirudin
D) Argatroban
E) Dabigatran

Doğru cevap: E

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Pıhtılaşma faktörlerinden IIa'yı (trombin) direk etki ile inhibe eden ve oral yolla kullanılan ilaç aşağıdakilerden hangisidir?** (Eylül 2014 BENZERİ)
>
> A) Ksimelagatran
> B) Hirudin
> C) Rivaroksaban
> D) Lepirudin
> E) Dalteparin
>
> ***Doğru cevap: A***

TUS için her zaman önemli olan antikoagülan ilaçlar ile ilgili bir etki mekanizması sorusu...

Pıhtılaşmayı baskılayan antikoagülan etkili ilaçların ana hedefleri faktör Xa ve IIa inhibisyonudur. Heparin ve hafif heparinler bu iki faktörü indirekt etki ile antitrombin aracılığı ile inhibe ederler ve parenteral kullanılırlar. Direk trombin inhibitörleri faktör IIa'yı aracısız direk inhibe ederler. Dabigatran ve ksimelagatran, oral kullanılabilen direk trombin inhibitörüdür.

Antikoagülan ilaçlardan bir kısmı direkt etkilidir, bir kısmı ise antitrombin aracılı etki göstermektedir. Bu nedenle bu ilaçlar pek çok kez sorulmuşlardır. Antitrombin aracılı etki gösteren ilaçların en önemlisi; heparin'dir. Heparin antitrombin-III'Ün aktivitesini arttırarak trombin inhibisyonu oluşturur. Yine benzer şekilde; hafif fraksiyon heparin ve fondaparinuks'da antitrombin aracılı etki oluştururlar.

Hafif fraksiyon heparinler ve yine bu grupta sayılabilecek olan fondaparinuks; Antitrombin III aktivitesini arttırıp koagülasyon faktörlerini, özellikle Faktör 10'u inihibe ederek etki gösterirler. Bu ilaçları hatırlarsak;

- Enoksiparin
- Fraksiparin
- Dalteparin
- Tinzaparin
- Ardeparin
- Nadroparin
- Revirapin
- Fondaparinuks

Bu ilaçlar subkutan olarak kullanılırlar. Oral bir kullanımları yoktur.

Buna karşılık bazı antikoagülan ilaçlar; doğrudan trombin enzimini inhibe etmektedirler. Bu ilaçların en eskisi ve prototipi olan; hirudin'dir. Sülükten elde edilen bir maddedir. Bu ilaçların isimlerini bilmek gerekir.

- Hirudin
- Desirudin
- Bivaluridin
- Lepirudin
- Argatroban
- Melagatran
- Antitrombin
- Dabigatran
- Ksimelagatran

Fakat burada dikkat edilmesi gereken en önemli husus, bu ilaçlardan bazıları oral olarak kullanılabilme üstünlüğüne sahiptir. **Oral olarak kullanılabilen bu 2 ilaç;**

- Dabigatran
- Ksimelagatran

Buna karşılık oral olarak kullanılabilen tüm antikoagülan ilaçları toparlarsak;

Warfarin / Dikumarol: Bunlar en eski ilaçlardandırlar. Epoksit redüktaz enzimini inhibe ederek, K vitaminini azaltırlar.

Dabigatran / Ksimelagatran: Hemen yukarıda bahsettiğimiz gibi, direkt olarak trombin inhibitörleridir.

Rivaroksaban / Apiksaban / Edoksaban / Betriksaban: Direkt olarak Faktör10 inhibitörleridir. Bu ilaçların en önemli özelliği, rutin moniterizasyon gerektirmemeleridir.

Direkt etkili trombin inhibitörleri

Parenteral Uygulananlar	Oral Uygulananlar
• Hirudin • Lepirudin • Desirudin • Bivalirudin • Argatroban • Melagatran	• Ksimelegatran • Dabigatran eteksilat

19. Aşağıdaki ilaçlardan hangisi doğrudan trombinin aktif bölgesine bağlanarak antikoagülan etkinlik gösterir? (Nisan 2017 Orijinal)

A) Enoksaparin
B) Fondaparinuks
C) Bivalüridin
D) Heparin
E) Dalteparin

Doğru cevap: C

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Aşağıdaki antikoagülan ilaçlardan hangisi doğrudan faktör IIa'ya bağlanarak koagülasyonu engeller? (Nisan 2017 BENZERİ)

A) Tinzaparin
B) İdraparinuks
C) Argatroban
D) Rivaroksaban
E) Apiksaban

Doğru cevap: C

Antikoagülan ilaçlar da, diğer endikasyonlarda kullanılan ilaçlar gibi yine "etki mekanizmaları" özelinde sorulmuştur.

Bivalüridin ve argatroban, direkt trombin inhibitörüdür. Etkileri heparin gibi antitrombin III'e bağımlı değildir. Trombini (faktör 2a) direkt inhibe ederler. Heparinin indüklediği trombositopeni (HİT) sendromunda kullanılabilirler.

Enoksaparin, dalteparin, tinzaparin Fondaparinuks ve idraparinuks, düşük molekül ağırlıklı heparinlerdir (LMWH). LMWH ve Fondaparinuks, heparin gibi antitrombin III aktivitesini arttırıp koagülasyon faktörlerini inhibe ederek etki gösterirler.

Heparin etkisini, trombin (faktör IIa) ve faktör Xa'yı inhibe eden antitrombin III'ün etkinliğini yaklaşık 1000 kat arttırarak oluşturur

Rivaroksaban, apiksaban, direk etkili faktör Xa inhibitörleridir. Atrial fibrilasyon ve venöz trombozis tedavisinde kullanılırlar.

Antikoagülan ilaçlar

A. Parenteral	B. Oral
1. Heparin **2. Düşük molekül ağırlıklı heparinler** • Enoksiparin • Dalteparin • Tinzaparin • Ardeparin • Nadroparin • Revirapin • Fondaparinuks/ Idraparinuks **3. Direkt trombin inhibitörleri** • Hirudin • Desirudin • Bivaluridin • Lepirudin • Argatroban • Melagatran • Antitrombin **4. Heparin benzeri ilaçlar** • Danaparoid **5. Diğer: Drotrekogin-alfa**	• Varfarin • Dikumarol • Asenokumarol • Fenindion • Rivaroksaban • **Trombin inhibitörleri** - **Ksimelagatran** - **Dabigatran**

20. Aşağıdakilerden hangisi, antitrombin etkinliğinden bağımsız etki gösteren ve doğrudan trombinin aktif bölgesine bağlanan trombin inhibitörüdür? (Nisan 2010)

A) Heparin
B) Lepirudin
C) Daltaparin
D) Enoksaparin
E) Varfarin

Doğru cevap: B

Detaylı bilgi için bir önceki sorunun açıklamasını inceleyiniz.

21.

I. Heparin
II. Dalteparin sodyum
III. Fondaparinuks sodyum
IV. Enoksaparin

Protamin sülfat; yukarıdakilerden hangisinin ya da hangilerinin etkisini geri döndürmez? (Eylül 2012)

A) Yalnız III
B) Yalnız IV
C) II ve III
D) I, II ve III
E) II, III ve IV

Doğru cevap: A

Bilindiği gibi heparin intoksikasyonunda tedavide protamin sülfat kullanılmaktadır. Protamin sülfat; pozitif yüklü bir maddedir ve negatif yüklü olan heparin ile bağlanarak kimyasal bir antagonizma oluşturmaktadır. Ayrıca oldukça allerjik bir maddedir. Bu maddeyi kullanmayanlarda, alternatif olarak toludin mavisi kullanılabilir.

Seçeneklerde bulunan; dalteparin ve enoksaprin ismindeki 2 madde hafif fraksiyon heparin türevleridir. Benzer şekilde bunlarla zehirlenme durumunda da protamin sülfat kullanılabilir.

Ancak seçeneklerde bulunan fondaparinuks; sentetik bir FXa inhibitörüdür. İntoksikasyon durumunda spesifik bir antidot yoktur.

22. **Ağızdan uygulanabilen bir antikoagülan olan rivaroksaban'ın etki mekanizması aşağıdakilerden hangisidir?** (Eylül 2012)

A) Doğrudan etkili trombin inhibitörü
B) Doğrudan etkili faktör Xa inhibitörü
C) Antitrombin aracılı trombin inhibitörü
D) Antitrombin aracılı faktör Xa inhibitörü
E) K vitamini antagonisti

Doğru cevap: B

Yine bir antikoagülan ilaç etki mekanizması sorusu...

Rivaroksaban, oral yoldan kullanılan doğrudan etkili faktör 10a inhibitörüdür.

Doğrudan etkili trombin inhibitörü; bu mekanizma argatroban gibi bazı ilaçların etki mekanizmasıdır.

Antitrombin aracılı trombin inhibisyonu; heparine ait etki mekanizmasıdır. Heparin antitrombin-III üzerinden trombin inhibisyonu oluşturur.

Antitrombin aracılı FXa inhibisyonu; bu mekanizma fondaparinuksa ait bir mekanizmadır.

K vitamini antagonizması; varfarin ve dikumarol gibi bazı oral antikoagülanların etki mekanizması budur.

YENİ ANTİKOAGÜLANLAR

Rivaroksaban (Xarelto®)

- **Direkt FXa** inhibisyonu yapar.
- **Oral** kullanılır.
- Diz ve kalça protezi sonrası venzö tromboemboli gelişimini önlemek için kullanılır.
- Diğerleri: Apiksaban, Edoksaban, Betriksaban

Drotrecogin alfa: Rekombinant insan aktive protein C'dir. FVa ve FVIIIa'yı parçalar.

Dicoumarol: Vitamin K antagonistidir (Diğerleri: Fenindion, Asenokumarol, Fenprokumon, Anisindion)

Danaparoid: Nonheparin glikozaminoglikan karşımıdır (Heparan-dermatan-kondoitin sülfat). Antitrombin'in FXa inhibisyonunu arttırır.

Batroksobin: Bir hemotoksindir. Trombin benzeri proteolitik etkiye sahiptir. Yılan zehiri olarak da bilinir.

Heparin & Varfarin Karşılaştırması

	Heparin	Varfarin
Molekül yapısı	Büyük-asidik	Küçük-lipofilik
Uygulama yolu	Parenteral	Oral
Etki yeri	Kan	Karaciğer
Etkisi	Hızlı, Kısa	Yavaş, Uzun
Takip parametresi	Aptt	PT, INR
Antidot	Protamin sülfat	Aktif vitamin K (Fitonadion)
Gebelerde kullanım	Uygun	Kontrendike

Antikoagülan İlaçlar İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Varfarinin aşağıdakilerden hangisini sentezini inhibe etmesi terapötik etkisine katkı sağlamaz...**Protein C (antikoagülan etkilidir). Prot C'nin yarı ömrü pıhtılaşma faktörlerinden kısa olduğu için ilk saatlerde tromboz oluşabilir.
2. **Heparin 0.derece kinetik ile metabolize olur ve doz artılınca yarı ömrü uzar.**
3. **Drotrekogin alfa rekombinan aktive protein C'dir.**
4. **Dabigatranın etkisini geri çevirmek için kullanılan ilaç...** İdarucizumab
5. **HİTT (heparine bağlı trombositopeni), faktör 4'e karşı antikor oluşumu nedeniyle meydana gelir. Tedavisinde, fondaparinuks ve direkt trombin inhibitörleri (lepirudin, argatroban) kullanılır. Heparin ve DMAH (-parin...) kullanılmaz.**
6. **DMAH'in heparine üstünlüğü;** Çoğu hastada koagülasyon monitörizasyonu gerektirmemeleri, Trombositopeni, tromboz ve kanama gibi yan etkiler daha az olması,heparine bağlı trombositopeni risklerinin daha düşük olması, uzun süreli kullanımda osteoporoz risklerinin daha düşük olması, subkütan uygulanabilmeleri, daha uzun yarı ömre sahip olmaları
7. **Diyabetik retinopati nedeniyle vitreus hemorajisi olan bir hastaya pars plana vitrektomi operasyonu planmaktadır. Bu hasta yeniden kanama riskini azaltmak için aşağıdakilerden hagisi kullanılır...** Traneksamik asit

Kardiyovasküler Sistem Farmakolojisi

ANTİAGREGANLAR, FİBRİN MODÜLATÖRLERİ ve HEMATOPOETİK SİSTEM ÜZERİNE ETKİLİ İLAÇLAR

1. **Trombositlerde $P2Y_{12}$ reseptörleri aracılığıyla etki eden antitrombositik ilaç aşağıdakilerden hangisidir?** (Eylül 2016 Orijinal)

A) Absiksimab　B) Prasugrel
C) Dipiridamol　D) Tirofiban
E) Eptifibatid

Doğru cevap: B

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Bir antiagregan olan prasugrelin etki mekanizması; aşağıdakilerden hangisidir?** (Eylül 2016 BENZERİ)
>
> A) Trombositlerde cAMP artışı
> B) $P2Y_{12}$ reseptör antagonizması
> C) $5\text{-}HT_2$ reseptör antagonizması
> D) Siklooksijenaz enzim inhibisyonu
> E) Tromboksan A_2 üretiminde baskılanma
>
> ***Doğru cevap: B***

Antitrombosit ilaçlar, yeni mekanizmaların da eklenmesi ile oldukça geniş bir grup olmuştur. Bu alanda gelebilecek soruların başında yine öncelikli soru etki mekanizmasıdır.

Prasugrel, ADP P2Y12 reseptör antagonistlerindendir. Bu nedenle sorunun cevabıdır. Bu grup indirekt ve direkt etkili olarak ikiye ayrılır. İndirekt etkili olanlar ön ilaçtırlar ve irreversibl etki oluştururlar.

$P2Y_{12}$ (ADP RESEPTÖRÜ) İNHİBİTÖRLERİ

- **İrreversible inhibitörler:** Tiklopidin, Klopidogrel, Prasugrel, Elinogrel
  - o **Yan etkisi daha düşük olan:** Klopidogrel
  - o **Tiklopidin'in önemli yan etkileri:** Bulantı, Dispepsi, Diyare, Nötropeni, TTP
  - o Ön-ilaç olup, aktif metaboltine dönüşerek etki eden (CYP2C19):Klopidogrel o St. John bitkisi CYP2C19'u indükleyerek klopidogrelin etkisini arttırabilir.
  - o Klopidogrele benzeyip, CYP genotip statüsünden etkilenmeyen: Prasugrel
- **Reversible inhibitörler: Tikagrelor** (oral), **Kangrelor** (IV)
  - o **Tikagrelor:** Daha hızlı ve güçlü etki oluşturur. Miyokar infarktüsüne ve stoke'a bağlı ölümleri azaltmada daha başarılıdır.
  - o **Yapı olarak adenozine benzediği için;** bronkokonstriksiyona ve kalte ileti inhibisyonuna neden olabilir.

Absiksimab (monoklonal antikor), **Tirofiban ve Eptifibatid,** Glikoprotein IIb/IIIa inhibitörleri grubundandır. Glikoprotein IIb/IIIa reseptörünün antagonizması, trombosit agregasyonunu stimüle eden faktör ne olursa olsun antiagregan etki oluşturur.

Dipiridamol, klodikasyo intermitant tedavisinde kullanılan fosfodiesteraz inhibitörüdür. Hücre içi cAMP artışına bağlı antiagregan etki oluşturur. Dipiridamol ayrıca TXA' sentezinde azalma ve prostasiklin etkisinde artış yaratır.

"Antiplatelet ilaçlar" başlıklı tabloya bakınız.

2. **Aspirinin antiagregan etkisi; aşağıdakilerden hangisi ile oluşur?** (Nisan-89)

A) Prostasiklin inhibisyonu
B) Siklooksijenaz inhibisyonu
C) Trombine etkisi
D) Fibrinojene etkisi
E) Damar duvarına etkisi

Doğru cevap: B

Antiagregan amaçla kullanılan birçok ilaç bulunur. Bunlar ile ilgili çıkabilecek önemli bir soru kalıbı etki mekanizmalarıyla ilgilidir. Araşidonik asit metabolizmasında siklooksijenaz yolunda prostoglandinler ve tromboksan sentezlenir. Siklooksijenaz inhibitörü olan NSAİİ'ler (aspirin) bu şekilde tromboksan sentezini engelleyerek antiagregan etki oluşturur.

Tromboksan A_2 Aktivitesi Azaltan İlaçlar

- **Trombositlerde fosfolipaz A2 inhibisyonu yapanlar:** Steroidler
- **COX inhibisyonu yapanlar:** Nonsteroid antinflamatuar ilaçlar (Örnek: Aspirin)
- **Tromboksan sentetaz inhibitörleri:** Dazoksiben, Niktindol, Anagrelid
- **Tromboksan A2 reseptör antagonisti:** Sulotroban, Terutroban
- **Tromboksan A2 reseptör antagonisti & Tromboksan sentetaz inhibitörü:** Ridogrel

3. **Aşağıdaki ilaçlardan hangisi trombositlerdeki Gp IIb-IIIa reseptör kompleksini bloke ederek antitrombostik etki gösterir?** (Eylül 2013 Orijinal)

A) Klopidogrel　B) Aspirin
C) Dipiridamol　D) Prasugrel
E) Tirofiban

Doğru cevap: E

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Aşağıdaki ilaç ve özellik eşleştirmelerinden hangisi doğrudur?** (Eylül 2013 BENZERİ)
>
> A) Klopidogrel - P2Y12'nin reversible inhibitörü antiagregan ilaç
> B) Aspirin - Tromboksan A2 reseptör blokörü antiagregan ilaç
> C) Rivaroksaban - Epoksit redüktaz inhibitörü antikoagülan ilaç
> D) Prasugrel - ADP reseptör aktivatörü antiagregan ilaç
> E) Tirofiban - Glikoprotein IIb-IIIa blokörü antiagregan ilaç
>
> ***Doğru cevap: E***

Her TUS'ta beklenen klasik antiagregan ilaç etki mekanizma sorusu.

Antiplatelet ilaçlar			
Etki mekanizması		**İlaç**	**Özellik**
COX inhibitörü		Aspirin	Trombositlerde siklik endoperoksitlerin (PGH2-PGG2) ve takiben tromboksan A2 (TXA2) üretimini inhibe eder.
PDE inhibisyonu ve adenozin up-take inhibisyonu		Dipiridamol	Hücre içi cAMP artışına bağlı antiagregan etki oluşturur. Dipiridamol ayrıca TXA2' sentezinde azalma ve prostasiklin etkisinde artış yaratır. Dipiridamol koroner çalma oluşturduğu için unstable anjinada kullanılmaz.
Fosfodiesteraz Inhibisyonu		Silastazol	c AMP artşına bağlı vazodilatasyon ve antiagregan etkiler oluşturur.
ADP P2Y12 reseptör antagonistleri	İndirekt etkili	Klopidogrel Tiklopidin Prasugrel Elinogrel	Ön ilaç, irreversibl etki Tikopidin: Agranülositoz, TTP (trombotik trombositopenik purpura), aplastik anemi oluşturur.
	Direkt etkili	Kangrelor Tikagrelor	Reversibl etki Tikagrelor oral kullanılır.
Glikoprotein IIb/IIIa inhibitörleri		Absiksimab (monoklonal antikor) Eptifibatide Tirofiban	• Trombositlerin fibrinojen ve von Willebrand faktör tarafından uyarılmasını engellerler. • Glikoprotein IIb/IIIa reseptörünün antagonizması, trombosit agregasyonunu stimüle eden faktör ne olursa olsun antiagregan etki oluşturur.
PGI2 analoğu		Epoprostenol	Diyalizde tromboz oluşumunu engellemek amacıyla kullanılır.
Tromboksan sentaz enzim inhibitörleri		Dazoksiben Niktindol Anegralid Dazmagrel	TXA2 üretimini baskılarlar.
TXA2 reseptör blokörü		Ridogrel	
Serotonin (5-HT2) reseptör antagonistleri		Ketanserin Ritanserin	Raynaud hastalığı tedavisinde kullanılır.
Fosfodiesteraz inhibisyonu		Silastazol	cAMP artışına bağlı vazodilatasyon ve antiagregan etkiler oluşturur.

Abciximab / Tirofiban / Eptifibatide: Glikoprotein IIB/IIIA reseptör antagonistleri: Akut koroner sendrom tedavisinde kullanılırlar. Glikoprotein IIB/IIIA reseptörünü inhibe ederek trombositler arasındaki çapraz fibrin köprülerinin oluşumunu ve fibrinojen von Willebrand faktör ilişkisini baskılarlar. Bu reseptörün eksikliğinde Glanzmann trombositopenisi oluşur.

Klopidogrel, tiklopidin ve prasugrel ADPP2Y12 antagonisti antiagregan ilaçlardır. Dipiridamol fosfodiesteraz inhibisyonu ve adenozin geri alım blokajına bağlı antiagregan etki oluşturur.

Aspirin ise tromboksan A2 üretimini trombositlerde baskılayarak agregasyonu engeller.

Rivaroksaban, direkt etkili oral yolla kullanılan faktör 10a inhibisyonu yapar.

"Antiagregan ilaçların etki mekanizmaları" başlıklı şekile bakınız.

4. **Trombositler üzerinde bulunan glikoprotein IIb/IIIa reseptör kompleksi, aşağıdakilerden hangisi tarafından inhibe edilir?** (Nisan-2013)

A) Faktör VIII
B) Klopidogrel
C) Fibronektin
D) von Willebrand faktörü
E) Absiksimab

Doğru cevap: E

Absiksimab, eptifibatide ve tirofiban, glikoprotein 2b/3a reseptörünü bloke eder. Şıklardaki diğer ilaçlar bu reseptör kompleksini uyarır. Detaylı bilgi için bir önceki sorunun açıklamasını inceleyiniz.

5. **Aşağıdakilerden hangisi tromboksan sentetaz inhibitörüdür?** (Nisan 2002)

A) Glukokortikoidler
B) Asetil salisilik asit
C) Dazoksiben
D) Tranilsipramin
E) Heparin

Doğru cevap: C

Dazoksiben ve niktindol; tromboksan sentataz inhibitörüdür. Tromboksan A_2 sentezini inhibe eder.

6. **Aşağıdakilerden hangisi plazminojen aktivasyonunu engelleyebilen bir lizin antimetabolitidir?** (Eylül 2001)

A) Dipridamol
B) Protamin sülfat
C) Aminokaproik asit
D) Hirudin
E) Fitonadian

Doğru cevap: C

Aminokaproik asit ve traneksamik asit, lizin antimetaboliti olan antifibrinolitik ilaçlardır.

ANTİFİBRİNOLİTİKLER (Oral, IV)

İlaçlar: Aminokaproik asit, Traneksamik asit, Aprotinin

- Lizin antimetabolitleridirler (Aprotinin hariç: Serin proteaz inhibitörüdür)

Mekanizma: Plazminojen ve plazmin aktivasyonunu engellerler

Eliminasyon Organı: Böbrek (Renal yetmezlikte dozları azaltılmalıdır)

Cangrelor → Direkt etkili
Ticagrelor → Reversibl P_2Y_{12} antagonistleri

Antiagregan ilaçların etki mekanizmaları

Antifibrinolitiklerin Endikasyonları

- Fibrinolitiklerin neden olduğu kanamaları engelleme
- Hemofilide rekürren kanamaları engelleme
- İntrakranial anevrizmalarda (Subarakinoid kanmalarda) yeniden kanamayı önleme
- Prostat veya diş cerrahisi sonrası kanamayı azaltmada

Antifibrinolitiklerin Kontrendikasyonları

- Dissemine intravasküler koagülasyon (Hiperkoagülabiliteye neden olabilecekleri için)
- Aktif kanama
- Açık kalp cerrahi nedeniyle ektrakorporeal sirkülasyonda veya karaciğer transplantasyonu yapılan hastalarda kanamayı engellemek için (Aprotinin)

7. **Aşağıdakilerden hangisi; plazminojeni plazmine dönüştürür?** (Nisan 2008)

A) Heparin
B) Varfarin
C) Vitamin K
D) Streptokinaz
E) Toluidin mavisi

Doğru cevap: D

Streptokinaz, ürokinaz ve tPA (doku plazminojen aktivatörü) plazminojenin plazmine dönüşümünü aktive eder.

Heparin, antitrombin III etkinliğini artırarak trombini inhibe eder ve sonuç olarak fibrinojenin fibrine dönüşümünü engeller. Toluidin mavisi, heparin antidotudur.

Varfarin; oral antikoagülanlardan biridir. Sonuç etkisi karaciğerde K vitaminine bağlı faktörlerin (II, VII, IX ve X) sentezini ve aktivitesini engellemektir.

Fibrin Modülatörleri

8. **Aşağıdaki ilaçlardan hangisi fibrinoliz amacıyla kullanılır?** (Nisan 2010)

A) Aspirin
B) Heparin
C) Dikumarol
D) Hirudin
E) Reteplaz

Doğru cevap: E

Reteplaz; tPA analoğudur. Fibrinolitik etki oluşturmak için kullanılır.

FİBRİNOLİTİKLERİN ENDİKASYONLARI

- Pulmoner tromboemboli
- Miyokard infarktüsü
- Derin ven trombozu
- Asendan tromboflebit
- Stroke
- Periferik vasküler hastalık
- Arterial tromboz

Fibrinolitikler	
Fibrin Non-Spesifikler	Fibrin Spesifikler
Streptokinaz (Üretim yeri: Streptekoklar) Ürokinaz (Üretim yeri: Böbrekler)	Alteplaz Reteplaz Tenekteplaz Desmoteplaz Anistreplaz

Fibrinolitiklerin kontrendikasyonları	
Mutlak Kontrendikasyonlar	Göreceli Kontrendikasyonlar
Geçirilmiş intrakraniyal hemoraji	Kontrolsüz hipertansiyon
Yapısal serebral damar lezyonu	Travmatize uzamış resüstasyon
Malign intrakraniyal neoplazm	Yakın zamanlı internal kanama
Son 3 ay içinde iskemik strok	Son 3 ay içinde major cerrahi
Aktif kanama ve kanama diatezi	Gebelik
İleri kapalı kafa veya fasial travma	Aktif peptik ülser

9. Eritrosit yapımını uyaran eritropoletin, darbepoietin gibi ilaçların kullanımları ve etkileriyle ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır? (Eylül 2015 Orijinal)

A) Kronik böbrek hastalıklarına eşlik eden aneminin tedavisinde kullanılırlar.
B) Bazı kanser kemoterapilerinde tromboembolik riski azaltmak için kullanılırlar.
C) Bazı kanser kemoterapilerinde eritrosit transfüzyon gereksinimini azaltmak için kullanılırlar.
D) Demir eksikliği gelişmesine neden olabilirler.
E) HIV enfeksiyonunun tedavisinde verilen zidovudin ile oluşan aneminin tedavisinde kullanılırlar.

Doğru cevap: D

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Eritropoetin reseptör agonisti olan Epoetin alfa ile ilgili olarak aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır? (Eylül 2015 BENZERİ)

A) Miyelosupresif antineoplastik ilaç alanlarda kullanılabilir.
B) Elektif nonkardiyak cerrahi yapılacak hastalarda kullanılabilir.
C) En sık yan etkilerinden biri hipotansiyondur.
D) Kardiyovasküler, tromboembolik olaylar ve inme riskini artırdığı bildirilmiştir
E) Eritropoietin reseptörleri, JAK/STAT reseptör ailesinin bir üyesidir.

Doğru cevap: C

Hematopoietik sisteme etkili ilaçlar içinde klinikte sıkça kullanılan eritropoletin, darbepoietin grubu ilaçlar hakkında genel bilgi sorgulanmıştır.

Soruda verilen seçeneklerden biri hariç diğerlerinde eritropoietinin kullanım endikasyonları verilmişken bir tanesinde advers etkisi verilmiştir. Aslında soru bu anlamda, aynı düzlemde hazırlanmadığı için teknik olarak iyi bir soru değildir.

Eritropoietin (epoetin alfa ve epoetin beta) ilk insan hematopoietik büyüme faktörüdür. Eritrosit proliferasyonunu ve diferansiasyonunu uyarır. Eritropoietin reseptörleri, sitokin reseptör JAK/STAT ailesinin bir üyesidir.

Eritropoietin tedavi veya profilaktik amaçla çeşitli anemi türlerinde kullanılır. Bunlar arasında:

- Kronik böbrek hastalıklarına eşlik eden anemide
    - Bazı kanser kemoterapilerinde eritrosit transfüzyon gereksinimini azaltmak için
    - HIV enfeksiyonu tedavisinde verilen zidovudin ile oluşan aneminin tedavisinde
    - Miyelosupresif antineoplastik ilaç alanlarda
    - Elektif nonkardiyak cerrahi yapılacak hastalarda kullanılır.

Demir eksikliği anemisi özellikle demir gereksiniminin arttığı durumlarda (gebelik, emzirme, yenidoğan dönemi,..) görülür. Eritropoietin, eritrosit proliferasyonunu ve diferansiasyonunu artırdığı için demir gereksinimi de artmıştır. Bu nedenle demir eksikliği gelişmesine neden olabilir.

En sık görülen advers etkisi hipertansiyon ve tromboembolik komplikasyonlardır. Kardiyovasküler, tromboembolik olaylar ve inme riskini artırdığı bildirilmiştir. "B" seçeneğinde sunulan "Bazı kanser kemoterapilerinde tromboembolik riski azaltmak için kullanılırlar." cümlesi bu nedenle yanlıştır.

10. Granülosit koloni-uyarıcı faktör ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır? (Nisan 2016 Orijinal)

A) Rekombinant yöntemlerle üretilebilir.
B) Yoğun kemoterapi ile oluşan nötropeni tedavisinde kullanılır.
C) Nötropenili hastada bakteriyel enfeksiyonlara bağlı morbiditeyi azaltır.
D) AIDS hastalarında zidovudin kullanımına bağlı gelişen nötropeninin tedavisinde yararlıdır.
E) Konjenital nötropeninin tedavisinde etkisizdir.

Doğru cevap: E

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

I. Subkutan yolla kullanılır.
II. G-CSF (Granülosit koloni stimüle edici faktör) preparatıdır.
III. Konjenital nötropeni tedavisinde kullanılabilir.

Pegfilgrastim ile ilgili yukarıdaki ifadelerden hangisi doğrudur? (Nisan 2016 BENZERİ)

A) I ve II
B) II ve III
C) I,II ve III
D) I ve III
E) Yalnız III

Doğru cevap: C

Klinikte oldukça sık karşılaşılan bir sorun olan nötropeninin tedavisinde subkütan yoldan kullanılan koloni uyarıcı ajanlarla ilgili genel bilgiler sorgulanmıştır.

Granülosit-makrofaj koloni stimüle edici ajanlar (G-CSF), granülosit ve kök hücre üretimi için kemik iliğini uyaran glikoproteinlerdir.

Birçok doku tarafından (endotel, makrofaj, immün hücreler gibi) yapılabilir. **Farmakolojik analogları rekombinant yöntemlerle üretilebilir** ve filgrastim ya da lenograstim gibi isimler alır.

Özellikle çeşitli nedenlerle meydana gelmiş olan **nötropeniye bağlı enfeksiyon gelişmesini ve böylece de morbiditeyi azaltır.**

Endikasyonları:

- Birçok nötropeni nedeni olabilir. Örneğin **kemoterapi ile oluşan nötropeni, konjenital nötropeni, AIDS hastalarında zidovudin kullanımına bağlı gelişen nötropeni** gibi.
- Kök hücre transplantasyonu durumunda da kullanımı vardır.

11. İnsan rekombinant granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktörü olan ve nötropeni tedavisinde kullanılan ilaç aşağıdakilerden hangisidir? (Ağustos 2017 Orijinal)

A) Eltrombopag B) Darbepoetin
C) Sargramostim D) Romiplostim
E) Oprelvekin

Doğru cevap: C

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Hematopoetik sistem üzerine ilaç - etki mekanizması eşleştirmelerinden hangisi yanlıştır? (Ağustos 2017 BENZERİ)

A) Eltrombopag – Trombopoetin reseptör agonisti
B) Preliksafor – Kemokin reseptör (CXCR-4) antagonisti
C) Sargramostim – GM-CSF preparatı
D) Filgrastim – G-CSF preparatı
E) Oprelvekin – IL-6 preparatı

Doğru cevap: E

Hematopoietik büyüme faktörleri (eritropoietin, kök hücre faktörü, interlökinler, granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör, granülosit koloni stimüle edici faktör, monosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör, makrofaj koloni stimüle edici faktör ve trombopoietin) geniş bir yelpazedir ve bunların rekombinant formları tedavide oldukça önemli bir hastalık grubuna hitap eder. Her biri potansiyel sorudur ve geçmişte değişik şekillerde sorgulanmışlardır.

Miyeloid büyüme faktörleri, bir veya daha fazla miyeloid hücre dizisinin çoğalmasını veya farklılaşmasını uyaran glikoproteinlerdir. Çeşitli büyüme faktörlerinin rekombinant biçimleri üretilmiştir. Bunlar arasında rekombinant granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktörü (GM-CSF) yer alır.

Sargramostim insan rekombinant granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktörüdür.

Kemoterapi sonucunda oluşan, HIV hastalarında zidovudin kullanımı sonucunda oluşan nötropenilerde ve konjenital nötropenilerde kullanılır

Etkilerini **sitokin reseptör üst-ailesinin üyesi olan,** hücre zarında yer alan ve **JAK / STAT** sinyal transdükleme yolağını aktive eden reseptörler aracılığı ile gerçekleştirirler.

Advers etki olarak ateş, kemik ağrısı, miyalji ve kapiller sızma sendromu oluşturabilir.

Nötropenili hastalarda bakteriyel enfeksiyona bağlı morbiditeyi azaltır.

Oprelvekein, IL-11 preparatıdır ve trombositopeni tedavisinde kullanılır.

Hematopoetik sistem üzerine etki gösteren ilaçların etki mekanizması aşağıda gösterilmiştir.

"Anemi tedavisinde kullanılan ilaçlar ve büyüme faktörleri" başlıklı tabloya bakınız.

12. Aşağıdakilerden hangisi, trombositopeni tedavisinde kullanılır? (Nisan 2012)

A) Eritropoietin
B) interlökin-11
C) Granülosit makrofaj-koloni stimüle edici faktör
D) interlökin-1
E) Makrofaj koloni stimüle edici faktör

Doğru cevap: B

Sorunun cevabı; interlökin-11'dir. IL-11; megakaryosit matürasyonunu stimüle eder. Trombositopeni tedavisinde kullanılır.

Trombositopeni Tedavi Seçenekleri

- **IL-11:** Oprelvekin
- **Trombopetin reseptör agonisti:** Romiplostim (SC), Eltrombopag (oral)

13. Aşağıdaki ilaçlardan hangisi trombositopenik hastalarda, trombopoietin reseptörlerini aktive ederek trombosit sayısını artırır? (Nisan 2015 Orijinal)

A) İnterlökin-6 B) Epoetin alfa
C) Sargramostim D) Romiplostim
E) Filgrastim

Doğru cevap: D

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Aşağıdaki hematopoetik sistem üzerine etkili ilaçlardan hangisi ITP ve trombositopeni tedavisinde kullanılır? (Nisan 2015 BENZERİ)

A) Malgramostim B) Lenograstim
C) Eltrombopag D) Darbepoetin
E) İnterlökin-6

Doğru cevap: C

Hematopoetik büyüme faktörlerini ve etki mekanizmalarını tanımaya yönelik bir sorudur.

Romiplostim ve eltrombopag, ITP ve trombositopenilerde kullanılan trombopoietin reseptör agonistleridir. Bunun dışında diğer hematopoetik büyüme faktörleri ise eritropoetinler, granülosit koloni stimüle edici faktör (G-CSF), granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF) ve interleukin-11 (IL-11)'dir.

Anemi tedavisinde kullanılan ilaçlar ve büyüme faktörleri			
Demir preparatları	Hem biyosentezi için gereklidir.	Demir eksikliği anemisinde kullanılır.	Oral: Ferroz sülfat, ferroz glukonat ve ferroz fumarat Parenteral: Demir dekstran, demir-sukroz kompleksi ve sodyum ferrik glukonat kompleks.
Demir şelatörleri	Fazla demiri bağlarlar.	Akut ve kronik demir fazlalığında kullanılırlar.	Deferoksamin: IM ya da SC tercih edilir. Deferasiroks: Oral
B12 vitamini (Siyanokobolamin Hidroksikobolamin)	Kofaktördür.	Pernisiyöz anemi tedavisinde kullanılır.	Parenteral
Folik asid	Amino asid, pürinler ve deoksinükleotid sentezinde kullanılan metil gruplarının esansiyel donörlerinin prekürsörüdür.	Folik asid eksikliği anemisinde ve konjenital nöral tüp defektlerini önlemek amacıyla kullanılır.	Oral yolla çok iyi emilir. Parenteral de kullanılabilir.
Eritrosit uyarıcı ajanlar (Epoetin alfa / Darbepoetin)	Eritropoietin reseptör agonistidir.	KBY, HIV, kanser ya da prematüriteye bağlı anemilerde kullanılır. Kullanımları sırasında **tromboz** ve demir eksikliği gelişebilir.	IV ya da SC olarak haftada 1-3 kez uygulanır. Ayda bir uygulanan preparatı metoksipolietilen glikol epoetin betadır.
Filgrastim Pegfilgrastim Lenograstim	Nötrofillerde bulunan G-CSF (granülosit koloni stimüle edici faktör) reseptörlerini uyarır.	**Nötropenilerin tedavisinde kullanılır.**	Pegfilgrastim: SC hergün uygulanır. Uzun etkilidir.
Sargramostim	**GM-CSF** (granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör)'yi **uyarır.**	Kemoterapi sonucunda oluşan, HIV hastalarında zidovudin kullanımı sonucunda oluşan nötropenilerde ve konjenital nötropenilerde kullanılır. Nötropenili hastalarda bakteriyel enfeksiyona bağlı morbiditeyi azaltır.	Yan etkileri: Ateş, artralji, miyalji ve kapiller sızma sendromu
Preliksafor	CXCR4 (kemokin reseptör 4) antagonistidir.	Multipl miyelom ve non-Hodgkin lenfomalı hastalarda otolog transplantasyon öncesi filgrastim ile kullanılır. Periferik kan tablosunda CD34 hücrelerinde artışa neden olur.	
Oprelvekin	**IL-11 reseptörlerini** aktive eden rekombinan sitokindir.	Sitotoksik kemoterapi alan nonmyeloid kanserli kastalarda sekonder trombositopeninin önlenmesinde kullanılır.	SC hergün uygulanır.
Romiplostim	**Trombopoetin reseptörlerini uyaran** ve genetik mühendislik yoluyla elde edilmiş insan antikorunun Fc komponentlerinin çoğaltılmasıyla elde edilen bir protein kompleksidir.	Kronik immün trombositopeni tedavisi	
Eltrombopag	**Trombopoietin reseptör agonistidir.**	Hepatit C'li hastalarda interferon tedavisi sırasında oluşan trombositopeni tedavisinde kullanılır.	Oral yolla kullanılabilir. Sınırlı kullanımı vardır.

İnterlökin-6, sitokin ailesinin bir üyesidir. İnterlökin ailesi hücrelerin matürasyonu ve proliferasyonunda rol oynar. Trombopoietin reseptörlerini aktive etmez, interlökin reseptörüne bağlanır ve hücre içi adaptör proteinleri tetikler.

Epoetin ve darbepoetin, alfa bir eritropoetindir. JAK/STAT süperfamilyasının bir üyesi olan eritropoetin reseptörünü uyarır.

Sargramostim ve malgramostim, rekombinat insan granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktördür (GM-CSF).

Filgrastim ve lenograstim, rekombinat insan granülosit koloni stimüle edici faktördür (G-CSF).

14. Aşağıdakilerden hangisi granülosit koloni stimüle edici faktör reseptörlerini uyaran ve konjenital nötropeni, siklik nötropeni, miyelodisplazi ile aplastik anemi tedavisinde kullanılan rekombinant bir ilaçtır? (Eylül 2016 Orijinal)

A) Filgrastim **B)** Darbepoetin
C) Folacin **D)** Oprelvekin
E) Romiplostim

Doğru cevap: A

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Aşağıdakilerden hangisi nötrofillerde bulunan granülosit koloni stimüle edici faktör reseptörlerinin agonisti olan bir ilaçtır?** (Eylül 2016 BENZERİ)
>
> A) Epoetin alfa
> B) Lenograstim
> C) Hidroksikobolamin
> D) Oprelvekin
> E) Eltrombobag
>
> ***Doğru cevap: B***

Farklı nedenlere bağlı gelişen çeşitli anemi türlerinde, nötropenide ya da miyelodisplazilerde kullanılan bir ilaç spektrumu bulunmaktadır. Beklenildiği üzere yine bir endikasyon-etki mekanizması sorusudur.

Filgrastim nötrofillerde bulunan G-CSF (granülosit koloni stimüle edici faktör) reseptörlerini uyarır. Konjenital nötropeni, siklik nötropeni, miyelodisplazi ile aplastik anemi tedavisinde kullanılan rekombinant bir ilaçtır.

Darbepoetin eritropoietin reseptör agonistidir. KBY, HIV, kanser ya da prematüriteye bağlı anemilerde kullanılır.

Folacin (Folik asid) aminoasit, pürinler ve deoksinükleotid sentezinde kullanılan metil gruplarının esansiyel donörlerinin prekürsörüdür. Folik asit eksikliği anemisinde ve konjenital nöral tüp defektlerini önlemek amacıyla kullanılır.

Oprelvekin IL-11 reseptörlerini aktive eden rekombinan sitokindir. Sitotoksik kemoterapi alan nonmyeloid kanserli kastalarda sekonder trombositopeninin önlenmesinde kullanılır.

Romiplostim trombopoetin reseptörlerini uyaran ve genetik mühendislik yoluyla elde edilmiş insan antikorunun Fc komponentlerinin çoğaltılmasıyla elde edilen bir protein kompleksidir. Kronik immun trombositopeni tedavisinde kullanılır.

Hidroksikobolamin, parenteral kullanılan B 12 vitamınıdır. B12 eksikliğine bağlı megaloblastik aneminin tedavisinde kullanılır.

15. Kanser nedeniyle ilaç tedavisi verilen bazı hastalarda, kemoterapiden sonra miyeloid koloni uyarıcı faktörlerin kullanılmasının temel amacı aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 2017 Orijinal)

A) Artan kanama eğiliminin durdurulması
B) Anti- kanser etkinliğin artırılması
C) Otoimmün reaksiyonların azaltılması
D) Enfeksiyon riskinin azaltılması
E) Bulantı, kusma gibi yan etkilerin azaltılması

Doğru cevap: D

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Hodking lenfoma nedeniyle kemoterapi alan hastada kemoterapiyi takiben filgrastim adlı ilaç hastaya verilmiştir. Hastaya filgrastim verilmesinin nedeni aşağıdakilerden hangisidir?** (Nisan 2017 BENZERİ)
>
> A) Kemoterapi sonucu oluşabilen ürik asid yükünün azaltılması
> B) Kemoterapik ilaçlara direnç gelişiminin baskılanması
> C) Deri reaksiyonlarının baskılanması
> D) Nötropeniye bağlı morbidite ve mortalitenin baskılanması
> E) Mukozit oluşumunun baskılanması
>
> ***Doğru cevap: D***

Kemoterapiden sonra miyeloid koloni uyarıcı faktörlerin kullanımı için çeşitli ilaçlar vardır ve daha önce TUS'da isimleri sorulmuştur. Bu kez de kullanım amacı sorulmaktadır.

HEMATOPOETİK BÜYÜME FAKTÖRLERİ:

Kemoterapi-induced nötropeniyi düzeltmek için kullanılırlar. Nötropeni, enfeksiyon riskini artırmaktadır. Nötropeni düzeltilmeden yeni bir kemoterapi kürü verilemediği için hematopoetik büyüme faktörleri kullanılır.

- Granülosit Koloni Stimüle Edici Faktör **(Filgrastim / Lenograstim)**
- Granülosit-Makrofaj Koloni Stimüle Edici Faktör **(Sargramostim)**
- Granülosit-Monosit Koloni Stimüle Edici Faktör **(Malgramostim)**

Antiagreganlar, Fibrin Modülatörleri ve Hematopoetik Sistem Üzerine Etkili İlaçlar İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **TxA2 sentezini azaltanlar...**Dazoksiben, niktindol, aspirin
2. **TxA2 sentezini azaltmayan, TxA2 reseptörünü bloke eden...** Ridogrel, Sulotroban
3. **Trombositlerde bulunan adenozin difosfat P2Y12 reseptörünü irreversible bloke edenler...** Klopidogrel, tiklodipin, Prasugrel
4. **Trombositlerde bulunan adenozin difosfat P2Y12 reseptörünü reversible bloke edenler...** Cangrelor, ticagrelor
5. **Fibrin spesifik antifibrinolitikler...**tPA preparatları (alteplaz, tenekteplaz...) ve anistreplaz (streptokinaz-plazminojen aktivatör kompleksi)
6. **Fibrin nonspesifik antifibrinolitikler...** Streptokinaz ve ürokinaz
7. **Oral yolla kullanılan demir şalötörü...** Deferasiroks
8. **Trombositopeni tedavisinde kullanılan, IL-11 preparatı...** Oprelvekein
9. **Hidroksikobalamin, vitamin B12 preparatıdır.**

Kardiyovasküler Sistem Farmakolojisi



HORMONLAR

DİABETES MELLİTUS

1. Aşağıdaki insülin preparatlarından hangisi daha kısa etkilidir? (Nisan-90)

A) NPH insülin **B)** Protamin insülin
C) Kristalize insülin **D)** Ultralente insülin
E) Very ultralente insülin

Doğru cevap: C

Hipoglisemi riskinden dolayı insülin preperatlarının etki süresi önemlidir. Seçenekler içinde en kısa etkili olan kriztalize insülindir. Ancak çok daha kısa etkili preperatlar da vardır.

İnsülin çeşitlerinin etki süresi ve sabit glukoz konsantrasyonu sağlamak için gerekli glukoz infüzyon hızı

- Kısa etkililer: Glulusin < Lispro < Aspartat < Regüler < Semilente
- Uzun etkililer: Glargin > Detemir > Lente > NPH

"İnsülin çeşitlerinin etki süresi ve sabit glukoz konsantrasyonu sağlamak için gerekli glukoz infüzyon hızı" başlıklı şekile bakınız.

2. Aşağıdaki insülin preparatlarından hangisi daha uzun etkilidir? (Nisan 2009)

A) İnsülin lispro **B)** Regüler insülin
C) İnsülin aspart **D)** İnsülin glarjin
E) İnsülin glulisin

Doğru cevap: D

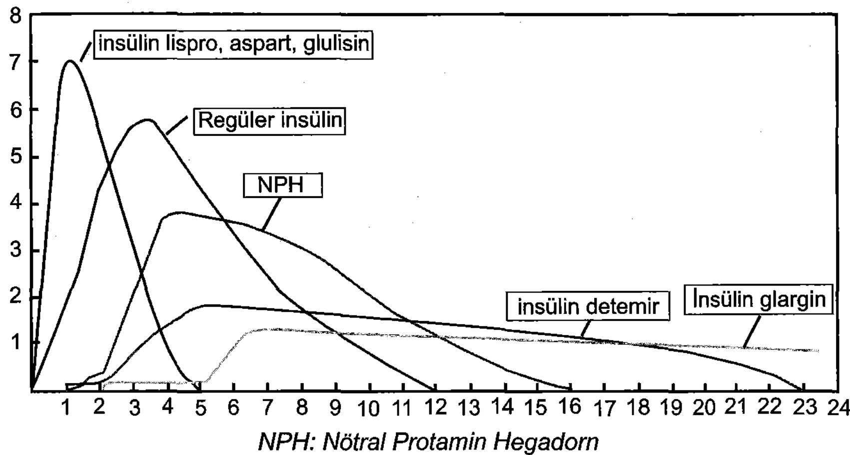
Bir önceki sorunun açıklamasına bakınız...

İnsülin preperatlarının özellikleri

İnsülin Preperatı	Etki Başlangıcı	Etki Süresi
Hızlı etkili (etki başlangıcı)		
Aspart	< 15 dakika	3-4 saat
Glulisin	< 15 dakika	3-4 saat
Lispro	< 15 dakika	3-4 saat
Kısa etkili		
Regüler	30-60 dakika	4-6 saat
Orta etkili		
NPH (regüler+protamin kombinasyonu)	1-4 saat	10-16 saat
Lente	1-2 saat	18-24 saat
Uzun etkili		
Detemir	1-4 saat	20-24 saat
Glargine	1-4 saat	20-24 saat

ÖZELLİKLİ İNSÜLİN PREPERATLARI

- **Hızlı ve kısa etkililer:** Aspart > Lispro > Glulisin
- **Orta etkililer**: NPH (Neutral Protamine Hagedorn)
- **Uzun etkililer:** İnsülin detemir, İnsülin glargin



NPH: Nötral Protamin Hegadorn

İnsülin çeşitlerinin etki süresi ve sabit glukoz konsantrasyonu sağlamak için gerekli glukoz infüzyon hızı

- **İntravenöz yoldan kullanılabilen, ketoasidoz tedavisinde tercih edilen:** Nötral regüler insülin
- **Hipoglisemi riski en az olan:** Glargin'dir
- **Çok uzun etkili bazal insulin, peak yapmayan insulin** = İnsulin degludec
- **Techno-sphere insulin** (Afrezza®): İnhaler yoldan uygulanan regüler insulin rekombinantıdır. En sık yan etkisi öksürüktür. Astımı ve KOAH'ı olanlarda kotrendikedir.

3. **Aşağıdaki antidiyabetik ilaçlardan hangisi hem tip 1 hem tip 2 diyabet tedavisinde kullanılır?** (Nisan 2014 Orijinal)

   A) Sitogliptin
   B) Pramlintid
   C) Eksenatid
   D) Nateglinid
   E) Metformin

Doğru cevap: B

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Aşağıdaki antidiyabetik ilaçlardan hangisi <u>subkutan</u> yolla kullanılır?** (Nisan 2014 BENZERİ)
>
> A) Vildagliptin
> B) Pramlintid
> C) Klorpropamid
> D) Rosiglitazon
> E) Metformin
>
> ***Doğru cevap: B***

Yeni çıkan antidiyabetik ilaçların klinik kullanımı ile ilgili beklediğimiz ve derslerde son yıllarda vurguladığımız bir soru.

Pramlintide: Sentetik amilin analoğudur. Tip 1 ve tip 2 DM'de subkütan yolla kullanılır.

Amilin hormonu pankreastan insülinle birlikte salıverilir. Bir molekül amilinle birlikte 10 molekül insülin salgılanır. Amilin negatif feedback etkiyle insülin sekresyonunu modüle eder. Ayrıca amilin hormonu, glukagon seviyesini baskılar. Gastrik boşalmayı geciktirir, iştahı azaltır.

Sitagliptin, Vidagliptin: DPP-4 (dipeptidil peptidaz 4) enzim inhibitörüdür. **Tip2 DM'da oral yolla kullanılır.**

Eksenatid: GLP-1 agonisti, **Tip2 DM'da subkutan yolla kullanılır.**

Nateglinid: ATP bağımlı K kanal blokajı yaparak etki gösterir.**Tip2 DM'da oral yolla kullanılır.**

Klorpropamid: Sülfonilüre grubu antidiyabetik ilaçdır ve ATP bağımlı K kanallarını bloke ederek etki gösterir. **Tip2 DM'da oral yolla kullanılır**

Rosiglitazon: PPAR-gama reseptör agonistidir. **Tip2 DM'da oral yolla kullanılır**

Metformin: AMP bağımlı protein kinaz aktivasyonu yaparak hepatik glukoneogenezi inhibe eder. **Tip2 DM'da oral yolla kullanılır**

4. **Aşağıdakilerden hangisi amilin analoğu olup amilin reseptörlerine bağlanarak etki gösteren antidiyabetik ilaçdır?** (Nisan-2013)

   A) Pramlintid
   B) Liraglutid
   C) Rosiglitazon
   D) Metformin
   E) Vogliboz

Doğru cevap: A

Pramlintid; isminden de anlaşılacağı üzere amilin reseptör agonistidir. Subkütan uygulanır. Diyabetik hastalarda kilo verdirebilir.
Liraglutid: GLP-1 agonsiti inkreitindir.
Rosiglitazon: PPAR-gama reseptör agonistidir.
Metformin: AMP kinazı aktive eder.
Vogliboz: Alfa-glukozidaz'ı inhibe eder.

5. **Aşağıdaki antidiyabetik ilaçlardan hangisi dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) inhibitörlerinden biridir?** (Eylül 2014 Orijinal)

   A) Pioglitazon
   B) Akarboz
   C) Sitagliptin
   D) Nateglinid
   E) Pramlintid

Doğru cevap: C

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Aşağıdaki diabetes mellitus tedavisinde kullanılan ilaçlardan hangisi dolaşımda glukagon like polipeptid-1 (GLP-1) düzeyini belirgin olarak arttırır?** (Eylül 2014 BENZERİ)
>
> A) Rosiglitazon
> B) Liraglutid
> C) Tolrestat
> D) Rapeglinid
> E) Vildagliptin
>
> ***Doğru cevap: E***

Hormonlar'da en potansiyel soru kaynağı antidiyabetik ilaçlardır...

Dipeptidil peptidaz-4; GLP-1'i yıkan enzimdir. DPP-4 inhibitörleri sitagliptin, vildagliptin ve saksagliptin, dolaşımdaki GLP-1 düzeyini belirgin olarak artırır.

Şıklardaki diğer antidiyabetik ilaçların etki mekanizması aşağıdaki tabloda görülebilir.

"Antidiyabetikler" başlıklı tabloya bakınız.

Antidiyabetikler

Etki Mekanizması	İlaç
Amilin analoğu	Pramlintid (subkütan)
İnsülin duyarlılığında artış	**Biguanidler (oral):** AMP bağımlı protein kinaz aktivasyonu • Metformin • Fenformin, Buformin **Glitazonlar (Thiazolidinedionlar):** PPAR gama agoistleri • Rosiglitazon, Pioglitazon • Troglitazon, Rivoglitazon • Dual PPAR (Alfa & Gama) agonistleri: Aleglitazar, Muraglitazar, Tesaglitazar
İnsülin duyarlılında artış & İnsülin salımında artış	Sulfonilüreler (oral): ATP bağımlı K kanal blokajı • **Birinci nesiller:** Tolbutamid, Tolazamid, Klorpropamid, Karbutamid, Asetoheksamid, Metaheksamid • **İkinci nesiller:** Gelibenklamid (Gliburid), Glibornurid, Glipizid, Gliquidon, Gliklopiramid, Glimepirid, Gliklazid • **Kısa etkili:** Tolbutamid, Tolazamid • **Uzun etkililer:** Glipizid, Glimepirid • Gliburid, Gliklazid
İnsülin salımında artış	**Meglitinidler (= Glinidler) (oral):** ATP bağımlı K kanal blokajı • Repaglinid (Novonorm®) • Nateglinid (Starlix®) • Mitiglinid **İnkretinler** • **GLP-1 agonistleri:** Eksenatid (subkütan), Liraglutid, Taspoglutid, Albiglutid, Liksisenatid • **Dipeptidil peptidaz-4 inhibitörleri:** Sitagliptin (oral), Vildagliptin, Saksagliptin, Linagliptin, Alogliptin
Alfa-glukozidaz inhibitörü	Akarboz, Vogliboz, Miglitol
Aldoz redüktaz inhibisyonu	Alrestatin, Tolrestat, Sorbinil
SGLT 2 inhibitörleri	Kanagliflozin, Dapagliflozin, Remogliflozin, Sergliflozin

6. **Aşağıdakilerden hangisi, dipeptidil peptidaz IV (DPP-IV) enziminin inhibe edilmesi ile oluşan antidiyabetik etkinliği en iyi açıklar?** (Nisan 2012)

   A) İnsülin yıkımının azalması
   B) İnsülin sentezinin artması
   C) Glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) yıkımının azalması
   D) Glukagon yıkımının artması
   E) Disakkarit emiliminin engellenmesi

Doğru cevap: C

Glukagon benzeri peptit-1 (GLP-1); barsaklardan salınan bir maddedir. Glukoz bağımlı insülin sekresyonunu artırır. Bu maddelere inkretinler adı verilir. Bu molekülleri dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) isimli bir enzim parçalamaktadır. Bu enzim inhibe olunca, ki bunu yapan ilaç sitagliptindir, GLP-1 yıkılamaz ve birikir.

DİPEPTİDİL PEPTİDAZ-4 İNHİBİTÖRLERİ (Oral)

Preperatlar: Sitagliptin, Saksagliptin, Linagliptin, Alogliptin, Vildagliptin

Etki Mekanizması

- DPP-4'ü inhibe ederek; GLP-1'in yıkımını engellerler.
   - o Glukoza bağımlı insülin sekresyonunu arttırırlar
   - o Glukagon düzeyini baskılarlar
   - o İnkreitinler (GLP-1 agonistleri) ile kombine edilmemeleri gerekir.

Yan Etkileri

- Pankreas premalign epitelyal lezyon riskinde artış

Özellikli Gliptinler

- Böbrek yetmezliğinde dozu azaltılması gereken: Sitagliptin
- Böbrek yetmezliğinde dozu azaltmak gerekmeyen: Linagliptin
- Hemoglobin A_{1C} düzeyini en fazla düşüren: Vildagliptin

7. **Aşağıdaki ilaçlardan hangisi, proksimal tübüldeki sodyum-glukoz transporter 2'yi (SGLT-2) inhibe ederek glukoz reabsorpsiyonunu önler ve tip 2 diyabet tedavisinde kullanılır?** (Ağustos 2017 Orijinal)

   A) Dapagliflozin
   B) Sitagliptin
   C) Repaglinid
   D) Liraglutid
   E) Pramlintid

Doğru cevap: A

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Tip 2 diyabet tedavisinde kullanılan empagliflozinin etki mekanizması aşağıdakilerden hangisidir?** (Ağustos 2017 BENZERİ)
>
> A) ATP bağımlı potasyum kanal blokajı
> B) Böbrek proksimal tubulüslerinde sodyum-glukoz transporter-2'yi (SGLT2) inhibe ederek glukoz geri emiliminin önlenmesi
> C) Amilin reseptörlerini uyarma
> D) PPAR gama aktivasyonu
> E) AMP bağımlı protein kinaz aktivasyonu sonucu hepatik glukoz üretiminin baskılanması
>
> ***Doğru cevap: B***

Diyabet dünya nüfusunun çok önemli bir kısmını etkilediğinden yeni ilaç geliştirilen alanlardan biridir ve her yeni ilaç, bu soruda olduğu gibi etki mekanizmasıyla mutlaka sorulacaktır.

SGLT-2 İNHİBİTÖRLERİ (Oral)

Preperatlar: Kanagliflozin, Dapagliflozin, Empagliflozin

Etki Mekanizması

- Böbreklerde renal proksimal tübülde glukoz reabsobsiyonunu sağlayan SGLT-2 (sodyum-glukoz-linked-transporter-2)'yi inhibe ederler.

Yan Etkileri

- Glikozüri
- Osmotik diürez
- Dehidratasyon, Kilo kaybı
- Üriner sistem enfeksiyonları

Antidiyabetik ilaçlar etki mekanizmaları ile ***"Antidiyabetik ilaçlar"*** başlıklı tabloya bakınız.

8. Aşağıdaki antidiyabetik ilaçlardan hangisi AMP'ye bağımlı protein kinaz aktivitesini artırarak etki gösterir? (Eylül 2013 Orijinal)

A) Glipizid
B) Metformin
C) Rosiglitazon
D) Stagliptin
E) Eksenatid

Doğru cevap: B

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Aşağıdaki antidiyabetik ilaç – etki mekanizması eşleştirmelerinden hangisi yanlıştır?** (Eylül 2013 BENZERİ)
>
> A) Gliburid – ATP bağımlı K kanal blokajı
> B) Metformin – AMP'ye bağımlı protein kinaz inhibisyonu
> C) Pioglitazon – PPAR gama agonisti
> D) Vildagliptin – Dipeptidil peptidaz IV enzim inhibisyonu
> E) Akarboz – Alfa glukozidaz aktivasyonu
>
> ***Doğru cevap: B***

TUS'da diyabet için en önemli soru tipi, etki mekanizmasıdır.

Biguanid grubu oral antidiyabetiklerin (metformin, fenformin) AMP bağımlı protein kinaz aktivitesini arttırarak hepatik glukoneogenezi baskılamaları beklenen TUS sorularından birisiydi.

Antidiyabetik ilaçlar			
İnsülin sekrete ettiriciler			Klinik kullanım
1. SÜLFONİLÜRELER	ATP bağımlı K+ kanallarını bloke eder	Klorpropamid Gliburid...	Tip II / Oral
2. MEGLİTİNİDLER	ATP bağımlı K+ kanallarını bloke eder	Rapeglinid Nateglinid...	Tip II / Oral
3. GLP-1 sentetik analogları	Glukoza bağımlı insülin sekresyonunu ↑	Exenatide Liraglutid Dulaglutid...	Tip II / Subkutan
4. Dipeptidil peptidaz 4 (DPP-4) enzim inhibitor	GLP-1 ve GİP'i inaktive eden (DPP-4) inhibisyonu	Sitagliptin...	Tip II / Oral
Diğerleri			
5. BİGUANİDLER	AMP bağımlı protein kinaz aktivasyonu Hepatik glukoz üretimini ↓ Periferik glukoz up-take ↑	Metformin Fenformin...	Tip II / Oral
6. GLİTAZONLAR	PPAR-γ aktivasyonu İnsülin direnci ↓	Rosiglitazon...	Tip II / Oral
7. α-GLUKOSİDAZ İNHİBİTÖRLERİ	Oligo ve disakkaridleri, monosakkarid haline çevirip absorbe edilmelerini sağlayan α-Glukosidaz enziminin inhibisyonu	Akarboz Miglitol...	Tip II / Oral
8. PRAMLİNTİD	Sentetik amilin analoğudur. Amilin reseptörlerini uyarır Gastrik boşalmayı yavaşlatır	Pramlintid	Tip I ve II / Subkutan
9. Sodyum-Glukoz Ko-transporter 2 (SGLT2) İnhibitörleri	Böbrekte SGLT2'yi inhibe ederek glukoz reabsorbsiyonunu baskılar	Kanagliflozin...	Tip II / Oral
10. Safra asidi bağlayan reçine	İntestinal glukoz absorbsiyonunu baskılar	Kolesevelam	Tip II / Oral

BİGUANİD TÜREVLERİ
(Metformin / Buformin / Fenformin)

Karaciğer glukoneogenezi ve glukoz üretimini azaltırlar. Bu etkilerini AMP protein kinaz enzimini aktive ederek gösterirler.

Dokularda insülinin etkisini ve dolayısıyla glikolizi arttırırlar. Obez hastalarda ilk tercihtir.

PCOS tedavisinde kullanılır Laktik asidoz oluşturabilirler. Böbrekten atılır. Böbrek ve karaciğer yetmezliğinde kontrendikedir

B12 vitamin eksikliği oluşturabilirler. Teratojeniktir.

Etki göstermeleri için endojen insülin gerekir. Tip 2 diyabet tedavisinde kullanılırlar.

9. Antidiyabetik ilaçlardan eksenatid ve liraglutid ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi <u>yanlıştır</u>? (Nisan 2015 Orijinal)

A) Pankreasın beta hücrelerinde glukagon benzeri polipeptid-1 reseptörlerini uyarırlar.
B) Liraglutid ve eksenatid, metformin ile birlikte kullanılabilir.
C) Pankreasın beta hücrelerinde glukoza bağımlı insülin sekresyonunu artırırlar.
D) Liraglutidin yarılanma ömrü ve etki süresi eksenatide göre daha kısadır.
E) Pankreasın beta hücrelerinde insülinin sentezini artırırlar.

Doğru cevap: D

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Glukagon benzeri polipeptid-1 agonistleri ile ilgili olarak aşağıdaki ifadelerden hangisi <u>yanlıştır</u>? (Nisan 2015 BENZERİ)

A) Liraglutidin yarılanma ömrü eksenatide göre daha uzundur.
B) Pankreasda glukoza bağımlı insülin sekresyonunu artırırlar.
C) Eksenatid HbA1c'yi liraglutidden daha fazla düşürür.
D) Gastrik boşalmayı geciktirirler.
E) Postprandial glukagon sekresyonunu baskılarlar.

Doğru cevap: C

Geniş bir yelpazesi olan antidiyabetik ilaçların bir alt grubu olan inkretin bazlı ilaçlardan eksenatid ve liraglutid hakkında detaylı bilgiyi sorgulamaktadır.

İnkretinler, yemek sonrası salgılanan ve insülin sekresyonunu arttıran gastrointestinal hormonlardır. Bunlar, GLP-1 (Glukagon benzeri polipeptid 1) ve GIP (Glukoz bağımlı insülinotropik polipeptid)'dir. Eksenatid ve liraglutid de GLP-1 (glucagon-like peptid-1) analoğu olan diyabet ilaçlarıdır. Beta hücrelerinde bulunan GLP-1 reseptörlerini uyarırlar. **Bu nedenle "A" seçeneği doğrudur.**

Pankreas beta hücrelerinde glukoza bağımlı insülin sekresyonunu arttırır. c-AMP-PKA yolağını aktive ederek, insülinin biyosentezi ve ekzositozunu artırırlar. **"C" ve "E" seçeneğide doğrudur.**

Liraglutid, eksenatidden daha uzun etkilidir. Liraglutidin yarı ömrü yaklaşık 12-14 saattir ve günde tek doz kullanılabilir. Eksenatidin yarı ömrü 2-3 saat kadardır ve etki süresi de 4-6 saat olarak bildirilmektedir, 10 saate kadar da uzayabilir. **Bu nedenle sorunun cevabı yanlış seçenek olan "D" seçeneğidir. Liraglutid HbA1c seviyelerinde eksenatidden %30 daha fazla azalma oluşturur.**

Liraglutid ve eksenatid, subkutan enjeksiyon yoluyla Tip-2 diyabetli hastalarda metformin veya sülfonilürelerle kombine olarak tam olarak glisemik kontrol sağlayamamış hastalarda kullanılırlar. **"B" seçeneğide doğrudur.**

Gastrik boşalmayı geciktirirler.

Postprandial glukagon sekresyonunu baskılarlar.

10. Aşağıdaki antidiyabetik ilaçlardan hangisi glukagon benzeri peptid-1 reseptör agonistidir? (Eylül 2013 Orijinal)

A) Rosiglitazon **B)** Miglitol
C) Sitogliptin **D)** Pramlintid
E) Liraglutid

Doğru cevap: E

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

İnkreitin (GLP-1) grubu içinde bulunan antidiyabetik ilaç aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül 2013 BENZERİ)

A) Pioiglitazon B) Akarboz
C) Sitogliptin D) Pramlintid
E) Albiglutid

Doğru cevap: E

Liraglutid ve exenatid GLP1 (glukagon benzeri peptid1) reseptör agonisti olan antidiyabetik ilaçtır. Çeldirici olarak kullanılan Sitagliptin GLP1'i parçalayan DPP4 (Dipeptidil peptidaz4) enzimini inhibe ederek GLP1 miktarını artırır ancak GLP1 reseptör agonisti değildir.

GLP-1 agonistleri: Eksenatid (kısa etkili), Liraglutid (uzun etkili), Albiglutid-Dulaglutid (en uzun etkili). Tip 2 diyabette diğer ilaçlarla kombine olarak subkutan enjeksiyonla kullanılırlar. Detaylı bilgi için bir önceki sorunun açıklamasını inceleyiniz.

11. Aşağıdaki ilaçlardan hangisi, "glukoza bağımlı" **insülin salgılanmasını artırır?** (Nisan 2012)

A) Eksenatid **B)** Akarboz
C) Miglitol **D)** Rosiglitazon
E) Gliburid

Doğru cevap: A

Eksenatid; glukagon like-polypeptide 1 (GLP-1) analoğudur. Bu nedenle tam olarak "glukoz bağımlı insülin salınımını" arttırır ve bu sorunun cevabıdır. Tip 2 diyabette diğer ilaçlarla kombine olarak subkutan enjeksiyonla kullanılır.

12. Alfa-glikozidazı inhibe eden antidiyabetik ilaç aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül-2000)

A) Metformin **B)** Glibenklamid
C) Klorpropamid **D)** Akarboz
E) Tolbutamid

Doğru cevap: D

Akarboz, vogliboz ve miglitol; alfa glukozidaz'ı inhibe ederek disakkaritlerin absorbsiyonunu engeller.

Klorpropamid ve tolbutamid 1.jenerasyon, Glibenklamid 2. jenerasyon sülfonilüre türevi antidiyabetik ilaçlardır. ATP bağımlı K kanal blokajı yaparak etki gösterirler.

13. Aşağıdaki antidiyabetik ilaçlardan hangisi intestinal alfa-glukozidazın kompetitif inhibitörlerinden biridir? (Eylül 2007)

A) Troglitazon
B) Miglitol
C) Rosiglitazon
D) Tolazamid
E) Gliburid

Doğru cevap: B

Detaylı bilgi için bir önceki sorunun açıklamasını inceleyiniz.

14. Sülfonilüre grubu oral antidiyabetik ilaçlar ile ilgili; aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır? (Nisan 2005)

A) Pankreas beta hücrelerinden insülin salıverilmesini arttırırlar
B) Birinci jenerasyondan olanlar ikinci jenerasyona göre daha potent etki gösterirler.
C) İnsülinin periferik dokulardaki etkinliğini arttırırlar
D) Pankreas beta hücrelerinde ATP-duyarlı K+ kanallarını bloke ederler
E) Kan glukagon düzeyini düşürürler

Doğru cevap: B

II. jenerasyon sülfonilüreler I. jenerasyona göre daha potenttir.

Özellikli Sulfonilüreler

- **Birinci nesiller:** Tolbutamid (kısa etkili), Klorpropamid (uzun etkili), Tolazamid, Asetohekzamid
- **İkinci nesiller:** Gliburid (güçlü), Glipizid (kısa etkili), Gliklazid (antiagregan etki), Glimepirid
  - o İkinci nesiller daha güçlü etkilidir, ayrıca daha düşük yan etkiye neden olurlar.
- **Düsülfiram** benzeri reaksiyon yapma ihtimali yüksek olanlar: Klorpropamid, Tolbutamid
  - o Alkol ile birlikte alınmamaları gerekir
- **Plasental geçişi düşük** olduğu için (BCRP ve MRP3 ile effluks) gebelerde kullanılabilen: Gliburid

15. Aşağıdaki ilaçlardan hangisi pankreasta insülin salgılanmasını arttırmadan, periferdeki etkinlikleri ile tip 2 diyabet tedavisinde yararlıdır? (Nisan 2006)

A) Klorpropamid
B) Nateglinid
C) Gliburid
D) Rosiglitazon
E) Gliklazid

Doğru cevap: D

Rosiglitazon dışındaki diğer tüm seçenekler; ATP bağımlı K kanal blokajı yaparak pankreastan insülin sekresyonunu arttırır.

Klorpropamid, gliburid ve gliklazid sülfonilüre türevi, nateglinid, meglitinid türevi antidiyabetik ilaçdır.

THİAZOLİDİNEDİONLAR (Glitazonlar) (Oral)

Preperatlar: Rosiglitazon, Pioglitazon, Troglitazon, Rivoglitazon, İpraglitazon, Empagliflozin, Sergliflozin, Remogliflozin

Glitazonların Etki Mekanizması

- Nukleusta bulunan **PPAR-gama** reseptörünü uyararak insulin duyarlılığını arttırırlar.
  - o Etkilerinin ortaya çıkabilmesi için vücutta insulinin bulunması gerekir.
  - o Etkileri geç ortaya çıkar (genetik regülasyon gerektiği için)
  - o PPAR-alfa'yı da uyaran: Pioglitazon
  - o Yan etkileri nedeniyle toplatılan: Rosiglitazon, Troglitazon

Glitazonların Avantajları

- Karaciğerden atılırlar. Böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanılabilirler.
- Trigliseridi düşürüp, HDL'yi arttırırlar.

16. PPAR-gama reseptörlerine bağlanarak dokuların insüline direncini azaltan ilaç aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül 2008)

A) Metformin
B) Rosiglitazon
C) Glibenklamid
D) Tolbutamid
E) Repaglinid

Doğru cevap: B

Seçenekler içinde tek PPAR-gama agonisti ilaç; rosiglitazon'dur. Detaylı bilgi için bir önceki sorunun açıklamasını inceleyiniz.

17. Diyabet tedavisinde kullanılan aşağıdaki ilaçlardan hangisi kilo artışına diğerlerinden daha fazla neden olur? (Ağustos 2017 Orijinal)

A) Metformin
B) Pioglitazon
C) Albiglutid
D) Eksenatid
E) Sitagliptin

Doğru cevap: B

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Diyabet tedavisi almakta olan erkek bir hastada sıvı retansiyonu, ödem ve kilo artışı gözlenmiştir. Aşağıdaki ilaçlardan hangisi bu tabloya neden olmuş olabilir? (Ağustos 2017 BENZERİ)

A) Albiglutid
B) Rosiglitazon
C) Vildagliptin
D) Fenformin
E) Liraglutid

Doğru cevap: B

Diyabet tedavisinde önemli bir sorun kilo kontrolü olduğu için, advers etki olarak kilo artışına yol açan ilaçlar önem taşır. Glitazonlar her ne kadar kalp yetmezliğini indüklediği için kullanımı çok sınırlanmış bir ilaç grubu olsa da yan etkileri ile daha önce de sorgulanmıştı.

Glitazonlar **(rosiglitazon, pioglitazon)** aslında sıvı retansiyonu ve ödeme bağlı bir kilo artışı yapmaktadır.

Eksenatid, liraglutid ve albiglutid, GLP-1 reseptörlerini uyarır. Pankreatit yapabilir. Kilo kaybına neden olurlar.

Sitagliptin ve vildagliptin, GLP-1 ve GİP'i inaktive eden Dipeptidil peptidaz 4 enzimini (DPP-4) inhibe ederek, dolaşımdaki endojen GLP-1 ve GİP seviyelerini artırır. Pankreatit yapabilir.

Metformin ve fenformin, biguanid grubunda yer alır. **Kilo alımına neden olmaz. Laktik asidoz, B_{12} eksikliğine neden olabilir.**

Antidiyabetik ilaçlar arasında kilo artışına yol açanlar aşağıda sunulmuştur.

Antidiyabetik ilaçlar ve kilo

Kilo Aldıranlar	Kilo verdirenler
Sülfonilüreler Meglitinidler (glinidler) Thiazolidinedionlar (Glitazonlar) (ödeme bağlı)	İnkretinler (GLP-1 agonistleri) Pramlintid SGLT-2 inhibitörleri (dehidratasyon)
Kiloyu etkilemeyenler	
Biguanidler	

18.Konjestif kalp yetmezliği ve tip 2 diyabeti olan bir hastada aşağıdaki oral antidiyabetiklerden hangisinin kullanılması periferik ödem yan etkisi görülebilmesi nedeniyle daha risklidir? (Eylül 2015 Orijinal)

A) Akarboz
B) Tolbutamid
C) Gliburid
D) Sitagliptin
E) Rosigitazon

Doğru cevap: E

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Aşağıdaki antidiyabetik ilaç – yan etki eşleştirmelerinden hangisi yanlıştır? (Eylül 2015 BENZERİ)

A) Miglitol – Diyare, gaz
B) Klorpropamid – Laktik asidoz
C) Metformin – B12 eksikliği
D) Vildagliptin - Pankreatit
E) Piogitazon – Osteoporoz, periferik ödem

Doğru cevap: B

Çoklu endikasyonlarda doğru ve akılcı ilacın seçimi önemli konulardandır. Böyle sorulara yönelik olarak ilaçlar "iyi tercih/kötü tercih" başlığı altında anlatılmaktadır. Bu soruda da tip 2 diyabet ve konjestif kalp yetmezliğinin birlikte olduğu bir durumda hangi antidiyabetik ilacın "kötü tercih" olduğu sorgulanmıştır. Bu tip bir soruda, seçilecek antidiyabetik ilacın advers etkisinin, konjestif kalp yetmezliği tablosunu kötüleştirmesi beklenmektedir.

Thiazolidinedion grubu oral antidiyabetik ilaçlar (Rosiglitazon, Pioglitazon, Troglitazon), PPAR gama reseptörlerini aktive ederek periferik dokulardaki insülin direncini azaltır. En önemli advers etkileri sıvı retansiyonu, kilo alımı ve ödemdir. Bu nedenle kalp yetmezliği olanlarda kullanılmamalıdırlar. Ayrıca osteoporoz, hepatotoksisite, makula ödemi gibi advers etkileri vardır.

Akarboz, miglitol, vogliboz alfa glukozidaz enzimini inhibe ederek barsaklardan glukoz absorbsiyonunu engelleyen antidiyabetik ilaçtır. En önemli advers etkisi, gaz, diyare, abdominal ağrıdır. Chron, ülseratif kolit gibi inflamatuar barsak hastalığı olanlarda kullanılması kontrendikedir.

Klorpropamid, Tolbutamid, 1.jenerasyon sülfonilüre grubu antidiabetik ilaçlardır. En önemli advers etkileri, kilo alımı, guatrojen etki, disülfiram benzeri reaksiyondur.

Metformin, biguanid türevi antidiyabetik ilaçdır. Laktik asidoz ve B_{12} eksikliği önemli yan etkileridir.

Sitagliptin, vildagliptin, dipeptidil peptidaz-4 enzimini inhibe eden antidiyabetik ilaçtır. Pankreatit, rinit ve üst solunum yolu enfeksiyonu gibi advers etkileri vardır.

19. Peroksizom proliferatör ile aktive olan reseptör gama (PPAR-γ) ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır? (Nisan 2010)

A) G proteinine kenetli reseptördür
B) Glukoz ve lipit metabolizması ile ilgili genlerin aktivitesinde rol alır
C) İnsülin sinyal iletiminde rol alan genlerin fonksiyonlarını düzenler
D) Adipositlerin diferansiyasyonunda rol oynar
E) Bu reseptörlerin agonistleri dokulardaki insüline direnci azaltır

Doğru cevap: A

Peroksizom proliferatör ile aktive olan reseptör gama (PPAR –gama) nükleusta bulunan reseptör ailesine aittir. PPAR reseptörü glukoz ve lipit metabolizmasıyla ilgili etkilerden sorumludur. Tüm nükleer reseptörler gibi G proteini ile kenetli reseptör değildir.

PPAR (Peroksizom proliferatör-aktive reseptör)

- Nukleusa yerleşiktir
- Metabolik sendrom ile ilişkilidir
- **PPAR-gama** üzerinden etkili antidiyabetikler: **Glitazonlar** (İnsülin direnci azalır)
- **PPAR-alfa** üzerinden etkili hipolipidemikler: **Fibrik asit türevleri** (Trigliserid düşer)
- Her ikisine birden etkili olan antidiyabetikler: Dual PPAR agonistleri (**Aleglitazar**)
- PPAR agonisti anjiotensin reseptçr blokörü ilaç: **Telmisartan**'dır.

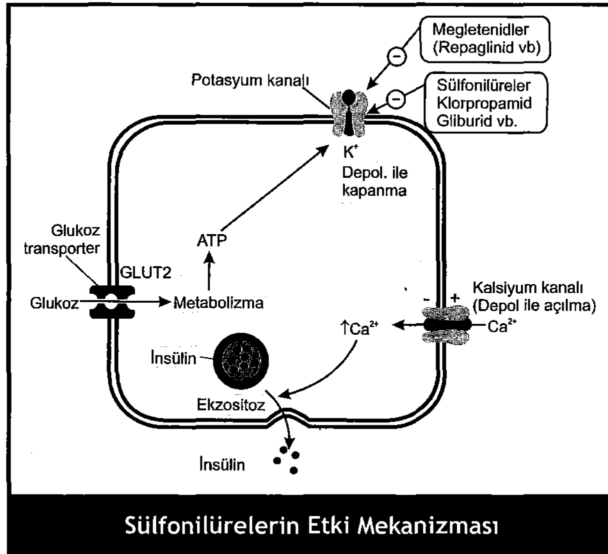
20. Oral hipoglisemik ilaçlar pankreas beta hücrelerinde; aşağıdakilerden hangisini bloke ederek etki gösterir? (Eylül 2007)

A) ATP'ye duyarlı K+ kanallarını
B) L-tipi voltaja bağımlı kalsiyum kanallarını
C) T-tipi voltaja bağımlı kalsiyum kanallarını
D) Voltaja bağımlı sodyum kanallarını
E) Klor kanallarını

Doğru cevap: A

Oral antidiyabetik ilaçların etki mekanizmasını sorgulayan bir soru.

İnsülin sekresyonunda en önemli basamak ATP duyarlı potasyum kanallarının kapatılmasıdır. Majör oral antidiyabetiklerden sülfonilüreler, rapeglinid, nateglinid gibi ilaçların temel etki mekanizması bu kanalın kapatılmasitır. Dolayısıyla bu ilaçlar insülin salan ve bu nedenle hipoglisemiye yol açabilen ilaçlardır. Pankreastan insülin salan bu tür ilaçlara insülin sekretagogları da denilmektedir. ATP duyarlı potasyum kanallarını açan diazoksit ise pankreastan insülin salınımını azaltarak hiperglisemiye neden olur ve insülinomada kullanılır.



Sülfonilürelerin Etki Mekanizması

21. Metformin ile yapılan antidiyabetik tedavide, aşağıdaki yan etkilerden hangisinin görülme ihtimali daha yüksektir? (Nisan 2008)

A) Hipoglisemi
B) Kilo artışı
C) Laktik asidoz
D) Ketoasitoz
E) Konstipasyon

Doğru cevap: C

Biguanidlerin en önemli yan etkisi laktik asidozdur.

Biguanidlerin Yan Etkileri

- İştahsızlık
- Laktik asidoz (Böbrek yetmezliğinde tercih edilmezler)
- Vitamin B12 eksikliği
- Teratojenite (Metformin hariç)

İnsülin duyarlılığını arttıran ilaçlar

Parametre	Biguanidler (Metformin)	Glitazonlar (Thiazolidinedionlar)
Moleküler hedef	AMPK	PPAR-gama
Farmakolojik etki	HGP supresyonu	Artmış insülin sensitivitesi
Serbest yağ asidini azaltma	Minimal	Orta düzeyde
Adiponektin uyarımı	Minimal	Belirgin
Vücut ağırlığına etkisi	Minimal	Artar
Periferal ödem	Minimal	Orta düzeyde
Kırık riski	Yok	Artar
Laktik asidoz riski	Nadir	Yok

AMPK: AMP bağımlı protein kinaz, PPAR: Peroksizon proliferator aktive edici faktör, HGP: Hepatik glukoz üretimi

22. Aşırı dozda verilen insüline bağlı olarak gelişen hipoglisemi nöbetinde; aşağıdakilerden hangisi görülmez? (Aralık 2010)

A) Deride kuruluk
B) Titreme
C) Taşikardi
D) Mental konfüzyon
E) Anksiyete

Doğru cevap: A

Derin hipoglisemide citte kuruluk değil, terleme gelişir. Detaylı bilgi için aşağıdaki tabloyu inceleyiniz.

Kan glukoz seviyesini değiştiren ilaçlar

Hipoglisemi Oluşturanlar	Hiperglisemi Oluşturanlar
• Beta blokörler	• Beta agonistler
• Salisilatlar (Normal doz)	• Salisilatlar (Toksik doz)
• Teoflin	• Adrenalin
• Etanol	• Kalsiyum kanal blokörleri
• Lityum	• Diüretikler
• Bromokriptin	• Fenitoin
	• Antipsikotikler
	• İnterferonlar
	• Opioidler
	• Amfoterisin B
	• Nikotinik asit

Hipoglisemi bulguları

Adrenerjik Bulgular	Nöroglukopenik Bulgular
• Terleme	• Konfüzyon
• Titreme	• Konvülziyon
• Taşikardi	• Letarji
• Çarpıntı	• Koma
• Solukluk	• Konuşma bozuklukları
• Anksiyete	

Oral Antidiyabetiklerde Hasta Seçimi

- ***Obez hasta:*** Metformin, İnkreitinler, Pramlintid
- ***PCOS'lu hasta:*** Metformin
- *Gebe hasta:* Metformin (non-teratojen), Gliburid (düşük plasental geçiş)
- Makro/Mikrovasküler olay insidansını azaltan: Metformin
- Aldoz redüktaz inhibitörleri
- Alkol alan hastada kullanılmaması gereken: Klorpropamid, Tolbutamid

Hormonlar

Antidiyabetik İlaçlar & Kanser

- Biguanid'lerin (**Metformin**): Kanser gelişim riskini azalttığı söyleniyor.
- **Pioglitazon**: Mesane kanseri riskini arttırıyor olabilir.
- **Eksenatid & Liraglutid**: Tiroid C-hücrelerde kanser riskini arttırıyor olabilir (MEN tip 2 sendromu olanlarda kontrendikedir)
- **İnkreitinler (GLP-1) & Dipeptidil peptidaz-4 inhibitörleri (Sitagliptin)**: Pankreasta premalign intraepitelyal lezyonları arttırıyor olabilir. Pankreas adenokanser riskini arttırma ihtimalleri vardır.

Diyabetes Mellitus & Kilo

- **Kilo aldıranlar**
  - o Sulfonilüreler
  - o Meglitinidler (glinidler)
  - o Thiazolidinedionlar (glitazonlar (ödem ile)
- **Kilo verdirenler**
  - o İnkreitinler (GLP-1 agonistleri)
  - o Pramlintid
  - o SGLT-2 inhibitörleri (dehidratasyon ile)
- **Kilo aldırmayan**
  - o Metformin

Diabetes Mellitus İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **İnsülin glargine ve detemir uzun etkili insülin preparatlarıdır. (24 saat). Hızlı ve kısa etkililer: Aspart > Lispro > Glulisin**
2. **İntravenöz kullanılan insülin...** Regüler insülin
3. **En az hipoglisemi oluşturan..**İnsülin glargine
4. **Deri altı verildiği zaman etkisi 24 saate kadar süren insülin aşağıdakilerden hangisidir...** Glargine
5. **Ultra uzun etkili (72 saat) insülin...**İnsülin degludec
6. **Gebe de kullanılan 2 antidiyabetik...** Gliburid ve metformin
7. **Sülfonilüreler (klorpropamid, tolbutamid...) hem insülin duyarlılığını hem de salınımını artırırlar.**
8. **Disülfiram benzeri reaksiyon yapan, alkolle birlikte alınmaması gereken...**Klorpropamid ve tolbutamid
9. **Kısa ve hızlı etkili olduğu için postprandiyal hiperglisemi kontrolünde etli olan antidiyabetik...** Meglitinidler
10. **Glitazonlar, ödem, osteoporoz (kemik kırığı) ve makula ödemine (görme kaybı) neden olurlar.**
11. **Glitazonların etkisi geç başlar (PPAR gama;nükleer yerleşimli)**
12. **Pioglitazon, mesane kanserine neden olur.**
13. **Hem PPAR alfa hem de PPAR gama agonisti...** Alaglitazar
14. **Tip 2 diabetes mellitus tedavisinde kullanılan ve HbA1c (glikohemoglobin) değerini en az düşüren (% 0.5-1 oranında) ilaç aşağıdakilerden hangisidir...** Alfa-glukozidaz inhibitörleri
15. **Aşağıdakilerden hangisi disakkaritlerin absorbsiyonunu önlediği için gaz ve şişkinliğe neden olabilir...**Akarboz (Akarboz, alfa-glukozidaz inhibitörüdür. Disakkaritlerin absorbe olmasını önler. GIS içinde kalan disakkaritler bakterilerce kullanılınca gaz ve şişkinlik ortaya çıkabilir. Bu nedenle ülseratif kolit ve chron lu hastalarda kullanılmaması gerekir.)
16. **Pramlintid ve GLP-1 agonistleri (eksenatid...); mide boşalmasını yavaşlatır, iştahı azaltır, glukagonu azaltır, kilo verdirir.**
17. **Albiglutid ve Dulaglutid en uzun etkili GLP-1 agonistleridir.**
18. **GLP-1 agonistelerinin yan etkileri...** pankreatit ve pankreas adeno kanser riskinde artış
19. **Dipeptidil peptidaz-IV inhibitörleri (sitagliptin, vildagliptin); GLP-1 agonistlerinin (eksenatid, liraglutid, albiglutid, dulaglutid) yıkımını engelleyeceği için birlikte kullanılmaması gerekir.**
20. **Elli yaşında kadın hasta diyabetus mellitus için kullandığı ilacı yemeklerden 30 dakika önce alıyor ve hipoglisemiye girmemek için yemeklerini zamanında yemesi gerekiyor. Bu ilacın terapötik etkisi aşağıdaki mekanizmalardan hangisidir (Meglitinidler anlatılmış)...**Potasyum kanallarını kapatır (ATP bağımlı potasyum kanal blokajı)
21. **Elli yaşında kandın hastanın kullandığı ilaç insülin duyarlılığında artışa neden olmakta ve kilo artışını engellemektedir. Bu ilacın böbrek yetmezliği olan kişilerde aşağıdaki yan etkilerden hangisine neden olması daha sıktır (Biguanid anlatılmış)...** Laktik asidoz
22. **Bromokriptin, HbA1c'yi düşürdüğü için Tip2 DM'da kullanılıyor.**
23. **Tip1DM'da kullanılan antidiyabetikler ilaçlar... İnsülin,pramlintid**
24. **Subkutan yolla kullanılan antidiyabetikler... İnsülin, pramlintid, GLP-1 agonistleri (eksenatid)**
25. **Pramlintid (amilin analoğu) ve GLP-1 agonistleri (eksenatid...), glukagonu azaltır, mide boşalma hızını azaltır, iştahı azaltır, kilo verdirirler.**
26. **Aldoz redüktaz inhibisyonu yaparak, glukozdan sorbitol oluşumunu azalatan antidiyabetik ilaçlar...**Tolrestat, alrestatin, sorbinil...
27. **SGLT-2 inhibitörleri dehidratasyona bağlı kilo kaybı yaparlar.**
28. **İnsülin sekrete ettiriciler hipoglisemi yapar (sülfonilüreler, meglitinidler) ancak inkretinler glukoz bağımlı insülin sekrete ettirdikleri için hipoglisemi yapmaz.**

GLUKOKORTİKOİDLER VE STEROİD SENTEZ İNHİBİTÖRLERİ

1. **Uzun süre glukokortikoid kullanımı sonucunda; aşağıdakilerden hangisi gelişmez?** (Nisan-89)

A) Yağlanma
B) Çizgili kas hipertrofisi
C) Antiinflamatuvar etki
D) Hipertansiyon
E) Çocukta büyümenin engellenmesi

Doğru cevap: B

Glukokortikoidler, kaslarda hipertrofi değil; katabolik etki oluştururlar.

GLUKOKORTİKOİDLERİN ETKİLERİ

- Karaciğerde anabolik, diğer yerlerde genellikle katabolik etkileri vardır
- **Glukoneogenez:** Artar
- **Kaslarda proteoliz:** Artar (Katabolik etki)
- **Karaciğerde akut faz reaktanlarının sentezi:** Artar
- **Lipoliz:** Artar.
- **Glukoz kullanımı:** Azalır.
- **İnsülin duyarlılığı:** Azalır (Diyabetojenik etki)
- **İnflamasyon ve immün sistem:** Baskılanır (Özellikle hücresel immünite baskılanır)
    - o Lipokortin-1 (makrokortin) sentezini arttırırlar.
- **Kemik yapımı:** İnhibe olur (Osteoporoz riski)
    - o Ancak kalsiyum metabolizması üzerine direct bir etkileri yoktur.
- **Glomerüler filtrasyon hızı:** Artar.
- **REM uykusu:** Azalır.
- **Hematopoetik sisteme etkileri:** Eritrosit, trombosit, nötrofil sayısı artar. Lenfosit ve eozinofil azalır.
    - o İdiopatik trombositopenik purpurada trombositleri arttırmaları tedaviye ek katkı sağlar.
    - o Aplastik anemide eritrositleri arttırmaları tedaviye ek katkı sağlar.
    - o Allerjide eozinofilleri azaltmaları tedaviye ek katkı sağlar.
- **Sistemik tansiyonu:** Arttırırlar.
    - o Noradrenalin'in ektranöronal uptake'ini bloke ederler.
    - o Noradrenalinden adrenalin sentezini sağlayan feniletanolamin N-metil transferazı uyarırlar.
- **Periferde T4'ten T3 sentezini inhibe ederler:** Bu nedenle tirotoksik kriz tedavisinde yerleri vardır.
- **Sülfaktan sentezini arttırırlar:** Bu etki ARDS tedavisine ek katkı sağlar.
- Santral sinir sistemini uyarırlar, öforik ve psikotik etkiler oluştururlar.
    - o Bu nedenle doping amacıyla kullanılırlar.
- Midede asit sentezini attırıp mucus tabakasını zedelerler
    - o Bu nedenle sistemik kortikosteroid kullanacak kişilerde gastrit gelişmemesi için asit supresan ilaçlar kullanılır.
- Ciltte atrofi oluştururlar.
    - o Bu nedenle Cushing sendromlu hastalarda sitrialar izlenebilir.
- **Göz basıncını:** Attırırlar.
    - o Bu nedenle uzun süreli kullanımlarında glokom riski artar.

2. **Aşağıdakilerden hangisi glukokortikoidlerin etkilerinden biri değildir?** (Eylül-94)

A) Kaslarda protein sentezini arttırması
B) Periferde lenfositlerin azalması
C) Hiperglisemi
D) Araşidonik asit metabolitlerinin sentezinde inhibisyon
E) Vücuttaki lipit dağılımında değişiklik

Doğru cevap: A

Glukokortikoidler kaslar da proteolizi artırır. Detaylı bilgi için ilk sorunun açıklamasını inceleyiniz.

3. **Aşağıdakilerden hangisi glukokortikoidlerin etkisi değildir?** (Eylül-95)

A) Karaciğerde glukoneogenez stimülasyonu
B) Hepatik glukojen seviyesini yükseltmesi
C) Lipoliz azalması
D) İnflamatuar yanıtı azaltması
E) Eozinopeni

Doğru cevap: C

Glukokortikoidler lipolizi artırır. Detaylı bilgi için ilk sorunun açıklamasını inceleyiniz.

4. **Aşağıdakilerden hangisi, glukokortikoidlerin etkilerinden değildir?** (Nisan 2000)

A) Bazofillerden histamin ve lökotrien C4 salınımının engellenmesi
B) Periferik lökositlerin dağılımının değişmesi
C) Sitokinlerin salınımını arttırarak fibroblast proliferasyonunun engellenmesi
D) Makrofajların fagositik aktivitesinin azalması
E) Lipokortin sentezini arttırarak fosfolipaz A2'nin inhibe edilmesi

Doğru cevap: C

Detaylı bilgi için ilk sorunun açıklamasını inceleyiniz.

5. **Aşağıdaki durumların hangisinde glukokortikoidler kullanılmamalıdır?** (Eylül 2007)

A) Katarakt
B) Lösemi
C) Ülseratif kolit
D) Serebral ödem
E) Üveit

Doğru cevap: A

Glukokortikoidlerin göz ile ilgili önemli iki yan etkisinden biri katarakt, diğeri glokomdur. Dolayısıyla kataraktta kortikosteroid kullanılmaz, diğer seçenekler ise steroidlerin endikasyonlarından birkaç tanesidir.

Glukokortikoidlerin iki önemli kontrendikasyonu; aktif tüberküloz ve herpetik keratit'tir. Üveitte ise antiinflamatuvar özelliğinden dolayı kullanılır.

Steroidlerin endikasyonları ve kontrendikasyonları

Endikasyonları	Kontrendikasyonları
• Beyin ödemi • Hiperkalsemi • Optik nörit • İnflamatuar hastalıklar • Otoimmün ve allerjik hastalıklar • Adrenal korteks yetmezliği • Tüberküloz menenjit • Akciğer matürasyonu için • Konjenital adrenal hiperplazi	• Herpetik keratit (Kesin) • Aktif tüberküloz (Kesin) • Viral ve fungal enfeksiyonlar • Osteoporoz • Hipertansiyon • Peptik ülser • Trombofilebit • Psikotik hastalıklar • Glokom • Katarakt

6. **Adrenal kortekste kolesterolden pregnanolon oluşumunu inhibe eden ilaç; aşağıdakilerden hangisidir?** (Eylül-88) (Nisan- 89)

A) Siproheptadin
B) Aminoglutetimid
C) Metirapon
D) Sükralfat
E) Na-sülfat

Doğru cevap: B

Aminoglutetimid kortekste kolesterolun pregnanolona olan dönüşümü inhibe eder. Tıbbi adrenalektomi için kullanılır. 20-22 dezmolaz inhibitörüdür.

Aminoglutetimid ayrıca adrenal dışındaki yapılarda androstenedionun östrojenlere çevrilmesini de önler. Bu etkisi sebebiyle metastazlı meme kanserli postmenopozal kadınlarda kullanılır.

Adrenokortikal doku inhibitörleri

Etki mekanizması	İlaç	Endikasyon
Kolesterol-pregnenolon dönüşüm inhibitörü (20,22- Desmolaz) Aromataz inhibisyonu	Aminoglutetimid*	Cushing sendromu Adrenokortikal kanser Meme kanseri*
11ß-hidroksilasyon inhibisyonu	Metirapon	
C17,20 liyaz inhibisyonu 3ß-OH DH inhibisyonu	Ketokonazol	Cushing sendromu Fungus tedavisi
3ß-17-OH DH inhibisyonu	Trilostan	Cushing sendromu
17α-hidroksilasyon inhibisyonu C17,20 liyaz inhibisyonu	Abirateron	Prostat kanseri
11 / 17 / 21-Hidroksilaz inhibisyonu	Amfenon B	
Sitotoksik etki	Mitotan	Adrenal korteks tümörü
ACTH salınım inhibisyonu	Siproheptadin	Dumping sendromu Karsinoid tümör

7. **Aminoglutetimid aşağıdaki dönüşümlerden hangisini inhibe eder?** (Eylül-91)

A) Kolesterol – Pregnanolon
B) Histidin – Histamin
C) Triptofan – Serotonin
D) Tirozin – DOPA
E) DOPA – Dopamin

Doğru cevap: A

Detaylı bilgi için bir önceki sorunun açıklamasını inceleyiniz.

8. **Steroid sentezinde 11-hidroksilazı inhibe eden ilaç aşağıdakilerden hangisidir?** (Nisan-90) (Eylül-93)

A) Aminoglutetimid
B) Metirapon
C) Gentamisin
D) Heparin
E) Tiazid grubu diüretikler

Doğru cevap: B

Metirapon 11-beta hidroksilaz inhibisyonu yapan steroid sentez inhibitörüdür. Detaylı bilgi için bir önceki sorunun açıklamasını inceleyiniz.

9. **Aşağıdakilerden hangisi glukokortikoidlerin sentezini azaltmak amacıyla kullanılan ilaçlardan biri değildir?** (Eylül 2005)

A) Mitotan
B) Metirapon
C) Ketokonazol
D) Aminoglutetimid
E) Spironolakton

Doğru cevap: E

Spironolakton steroid sentezini azaltmaz, aldosteron ve androjen reseptör blokajı yapar.

10. Aşağıdakilerden hangisi hormonal olarak aktif tüm steroidlerin sentezini bozar? (Nisan 2007)

A) Drospirenon **B)** Eplerenon
C) Triamsinolon **D)** Aminoglutetimid
E) Metirapon

Doğru cevap: D

Detaylı bilgi için bir önceki sorunun açıklamasını inceleyiniz.

11. Meme kanserinde östrojen sentezini, Cushing hastalığında ise steroid sentezini azaltmak amacıyla kullanılan ilaç aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 2006)

A) Mifepriston **B)** Metirapon
C) Aminoglutetimid **D)** Mitotan
E) Ketokonazol

Doğru cevap: C

Detaylı bilgi için bir önceki sorunun açıklamasını inceleyiniz.

12. Aşağıdakilerden hangisi benign prostat hiperplazisinin (BPH) tedavisinde kullanılan 5 α-redüktaz inhibitörüdür? (Nisan 2014 Orijinal)

A) Spironolakton **B)** Siproteron
C) Finasterid **D)** Ketokonazol
E) Flutamid

Doğru cevap: C

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Aşağıdakilerden hangisi testosteron'un dihidroksitestosteron'a dönüşümünü engelleyen ve beningn prostat hiperplazisinin tedavisinde kullanılan ilaçtır? (Nisan 2014 BENZERİ)

A) Klomifen B) Eplerenon
C) Finasterid D) Jestonoron
E) Flutamid

Doğru cevap: C

BPH tedavisinde kullanılan ilaçlarla ilgili bilgiyi sorgulayan sınavın kolay sorularından birisi.

BPH tedavisinde alfa-1 selektif adrenerjik blokörler ve 5α-redüktaz enzim inhibitörleri kullanılır. Alfa-1 selektif blokörler mesane boynu ve sfinkterde gevşeme yaratarak, miksiyonda rahatlama gibi semptomatik fayda yaratırlar. 5α-redüktaz enzim inhibitörleri ise testosterondan dihidrotestosteron oluşumunu baskılayarak antiandrojenik etkiyle prostat volümünde yaklaşık %30 azalma yaratarak BPH tedavisinde kullanılırlar. Alfa-1 adrenerjik reseptör blokörlerinin etkileri hızlı başlar, yan etki olarak ortostatik hipotansiyon oluşturabilirler. 5α-redüktaz enzim inhibitörlerinin etkileri ise geç başlar, önemli yan etkileri empotanstır.

BPH Tedavisinde kullanılan ilaçlar

5α-redüktaz enzim inhibitörleri	Alfa-1 selektif blokörler
• Finansterid • Dudasterid	• Doksazosin • Terazosin • Tamsulosin • Alfuzosin • Silodosin • İndoramin • Urapidil • Prazosin

Reseptör Blokörleri	Sentez İnhibitörleri	5α-redüktaz İnhibitörleri	Androjen Giriş Blokörleri
• Siproteron • Spironolakton • Simetidin • Flutamid	• Ketokonazol	• Finasterid • Medrojesteron	• Jestonoron

13. Glukokortikoidlerin antiinflamatuvar etki gücüne göre küçükten büyüğe doğru sıralaması aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül-89)

A) Kortizon - Kortizol - Prednizolon - Deksametazon
B) Prednizolon - Kortizon - Kortizol - Deksametazon
C) Prednizolon - Kortizol - Kortizon - Deksametazon
D) Deksametazon - Kortizol - Kortizon - Prednizolon
E) Deksametazon - Kortizon - Kortizol - Prednizolon

Doğru cevap: A

"Steroidlerin özellikleri" başlıklı tabloya bakınız.

14. En kısa etkili kortikosteroid aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül-98)

A) Kortizon
B) Deksametazon
C) Betametazon
D) Prednizon
E) Triamsinolon

Doğru cevap: A

Detaylı bilgi için bir önceki sorunun açıklamasını inceleyiniz.

15. Aşağıdaki kortikosteroidlerden hangisinin antiinflamatuvar etkisi en düşüktür? (Nisan 2005)

A) Deksametazon **B)** Prednizolon
C) Triamsinolan **D)** Betametazon
E) Kortizon

Doğru cevap: E

Detaylı bilgi için bir önceki sorunun açıklamasını inceleyiniz.

Steroidlerin özellikleri				
Preperat	Anti-inflamatuar etki	Su ve tuz tutucu etki	Etki süresi	Topikal aktivite
Glukokortikoid (Antiinflamatuar etkisi fazla olanlar)				
Kortizol	1	1	Kısa	0
Kortizon	0.8	0.8	Kısa	0
Prednizon	4	0.8	Orta	+
Triamsinolon	5	0	Orta	+++
Metilprednizolon	5	0.5	Orta	
Parametazon	10	0	Orta	
Deksametazon	25	0	Uzun	+++++
Betametazon	40	0	Uzun	+++++
Minarelokortikoid (Su ve tuz tutucu etkisi fazla olanlar)				
Aldosteron	0.1	400	Kısa	0
Dezoksikortikosteron	0	20		0
Fludrokortizon	10	250	Orta	0

16. Aşağıdaki glukokortikoid ilaçlardan hangisinin etki süresi en uzundur? (Nisan 2006)

A) Kortizon
B) Kortizol
C) Prednizon
D) Triamsinolon
E) Deksametazon

Doğru cevap: E

Detaylı bilgi için bir önceki sorunun açıklamasını inceleyiniz.

17. Glukokortikoid etkinliği en yüksek olan ilaç aşağıdakilerden hangisidir? (Aralık 2010)

A) Betametazon
B) Triamsinolon
C) Prednizon
D) Kortizon
E) Parametazon

Doğru cevap: A

Antiinflamatuvar etki gücü en yüksek olan steroid preparatı betametazon ve deksametazondur. Antiinflamatuvar etki gücü en düşük steroid preparatları ise hidrokortizon (kortizol) ve kortizondur.

Detaylı bilgi için bir önceki sorunun açıklamasını inceleyiniz.

18. Su ve tuz tutucu etkisi olmayan kortikosteroid aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül 2011)

A) Hidrokortizon
B) Prednizolon
C) Deoksikortikosteron
D) Deksametazon
E) Fludrokortizon

Doğru cevap: D

Detaylı bilgi için bir önceki sorunun açıklamasını inceleyiniz.

19. Antiinflamatuvar etkisi olmayan glukokortikoid aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan-98)

A) Prednisolon
B) Kortizon
C) Triamsinolon
D) Dezoksikortikosteron
E) Deksametazon

Doğru cevap: D

Dezoksikortikosteronun antiinflamatuvar etkisi yoktur. Antiinflamatuvar etkinliği en fazla olan deksametazondur. En güçlü mineralokortikoid etki fludrokortizonundur.

Detaylı bilgi için bir önceki sorunun açıklamasını inceleyiniz.

20. Aşağıdaki kortikostroidlerden hangisinin antiinflamatuvar etki gücü daha yüksektir? (Eylül 2013 Orijinal)

A) Kortizon
B) Betametozon
C) Prednizolon
D) Metilprednizolon
E) Triamsinolon

Doğru cevap: B

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Aşağıdaki steroidlerden hangisinin glukokortikoid etki gücü daha yüksektir? (Eylül 2013 BENZERİ)

A) Budesonid
B) Betametazon
C) Prednizolon
D) Kortizon
E) Kortizol

Doğru cevap: B

Hormonlar

Kortikosteroid preparatlarının güçleri ve etki süreleri				
Preperatlar	Anti-inflamatuvar Etki	Na⁺ Tutucu Etki*	Etki Süresi	Topikal Aktivite
Glukokortikoid				
Kortizol (Hidrokortizon)	1	1	Kısa	0
Kortizon	0.8	0.8	Kısa	0
Prednizon	4	0.8	Orta	(+)
Triamsinolon	5	0	Orta	+++
6α-Metilprednizolon	5	0.5	Orta	
Parametazon	10	0	Orta	
Deksametazon	25	0	Uzun	+++++
Betametazon	40	0	Uzun	+++++
Mineralokortikoid				
Aldosteron	0.1	400	Kısa	0
Desoksikortikosteron (DOC)	0	20		0
Fludrokortizon	10	250	Orta	0
(*mineralokortikoid aktivite)				

Bu soru tipi TUS'da son derece sık sorulan bir soru tipidir. Glukokortikoid (antiinflamatuar) aktivitesi en yüksek olan steroid betametazon'dur (40 kat), daha sonra deksametazondur.

Özellikli Steroidler

- Kısa ve düşük glukokortikoid/minarelokortikoid etkili olanlar
  - o Kortizon (0.8/0.8) < Kortizol (1/1)
- Uzun ve yüksek glukokortikoid etkili olanlar
  - o Betametazon (40/0), Deksametazon (25/0)
- Plazma proteinlerine düşük bağlanan, lipofilitesi ve topikal aktivitesi düşük olanlar
  - o Kortizon, Kortizol
- Plazma proteinlerine yüksek bağlanan, lipofilitesi ve topikal aktivitesi yüksek olanlar
  - o Deksametazon, Betametazon
- Su ve sodyum tutucu etkisi (= mineralokortikoid etkisi) olmayanlar. Sadece glukokortikoid etkinliği olanlar
  - o Triamsinolon, Parametazon, Deksametazon, Betametazon
- Sadece minarelokotikoid etkisi olan, glukokortikoid etkisi olmayan
  - o Dezoksikortikosteron
- Ön ilaç olduğu için topikal olarak uygulanmayanlar
  - o Kortizon, Prednizon (Aktif metabolitleri: Hidrokortizon, Prednizolon)
- Hava yollarına hızla penetre olan, plazmaya geçince hızla inaktive olan, astımda inhaler yoldan tercih edilenler.
  - o Beklometazon, Budesonid

"Kortikosteroid preparatlarının güçleri ve etki süreleri" başlıklı tabloya bakınız.

21. Aşağıdakilerden hangisi kolesterolden <u>üretilmez</u>? (Eylül-90)

A) Estrodiol **B)** Aldosteron
C) Pregnonolon **D)** Testosteron
E) Progesteron E_2

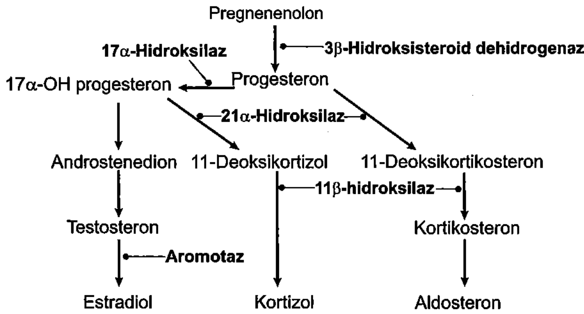
Doğru cevap: E

Prostaglandinler (PG) otakoid olup araşidonik asitten sentezlenir. Steroid yapılı hormonlar ise kolesterolden sentezlenir.

Steroid Yapıdaki Hormonlar

- Östrojen
- Testosteron
- Pregnonolon
- Aldosteron
- Kortizol

- Tüm kortikosteroidlerin sentezlendiği madde: Kolesterol'dür.
- Kolesterolden progesteron sentezini engelleyen maddeler (Medikal kortikal adrenalektomi yapanlar):
- Desmolaz inhibitörü aminoglutetimid, 3β-hidroksisteroid dehidrogenez inhibitörü trilostan'dır.
- Kortikosteroid sentezinde ilk metabolik ürün: Pregnenelon'dur.
- Kortizolü plazmada yüksek oranda taşıyan protein: Transkortin'dir.



Steroid yapıdaki hormon sentezi

22. Kortikosteroidler; prostaglandinlerin sentezini aşağıdakilerden hangisinin aracılığı ile inhibe eder? (Nisan-93)

A) Transkortin B) Kortikotropin
C) Makrokortin (Lipokortin) D) Melanokortin
E) Fosfodiesteraz

Doğru cevap: C

Prostanoid sentezindeki etki yerleri membran fosfolipitlerinden araşidonik asit oluşması basamağıdır. Bu basamağı katalize eden fosfolipaz A2'yi inhibe ederler. Bu enzimin inhibisyonu esas olarak direkt değil indirekt bir şekilde olur. Bunu glukokortikoidler intakt hücrelerde fosfolipaz A2'yi inhibe eden makrokortin (lipokortin) sentezini indükleyerek başarır.

23. Aşağıdakilerden hangisi glukokortikoidlerin antiinflamatuvar cevapta inhibe <u>etmediği</u> maddedir? (Nisan-2001)

A) Fosfolipaz A_2 B) Lipokortin
C) Histamin D) TNF
E) İnterlökin 1 salınımı

Doğru cevap: B

Steroidler lipokortin (makrokortin) artışına bağlı olarak serin proteazları inhibe eder ve fosfolipaz A2 inhibisyonuna neden olur.

24. Steroid reseptörüne bağlanarak; steroid etkisini önleyen ilaç aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül-98)

A) Metirapon B) Mitotan
C) Ketokonazol D) Aminoglutetimid
E) Mifepriston

Doğru cevap: E

Mifepriston klinikte abortus amacıyla kullanılır. Mifepriston güçlü bir glukokortikoid ve progesteron reseptör antagonistidir.

Ketokonozol, tüm gonadal ve adrenal steroid hormonlarının sentezini inhibe eder.

Aminoglutetimid, kolesterolün pregnanolona dönüşümünü engeller.

Metirapon, glukokortikoid sentezindeki son basamak olan 11-hidroksilasyonu engeller.

Glukokortikoidler ve Steroid Sentez İnhibitörleri İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Steroidlerin kesin kontrendikasyonları...** Herpetik keratit ve aktif tüberküloz
2. **Steroid yapıdaki hormonlar, hedef hücrede yeni protein sentezine varıncaya kadar bir dizi mekanizma işletilmesi gerektiği için, etkileri geç başlar.**
3. **Su ve tuz tutucu etkisi en yüksek olan kortikosteroid preparatları sırasıyla aldosteron (400), fludrokortizon (250)'dur.**
4. **Mineralokortikoid (su ve tuz tutucu etki) etkisi olmayan kortikosteroid preparatları...** Triamsinolon, Betametazon, Deksametazon
5. **Cushing hastası gebelerde kullanılan steroid sentez inhibisyonu yapan ilaç...** Metirapon (11 beta hidroksilazı inhibe eder.)
6. **17 alfa hidroksilazve 17-20 liyaz enzimlerini bloke ederek prostat kanseri tedavisinde oral olarak kullanılan ön ilaç...**Abirateron
7. **Prostat kanseri tedavisi...** Flutamid, nilutamid, bikalutamid (nonsteroid yapıdaki testosteron reseptör blokörü), Siproteron asetat (steroid yapıdaki testosteron reseptör blokörü), Abareliks/degareliks (GnRH antagonisti), Abirateron (Steroid setez inhibitörü)
8. **BPH** tedavisi...5alfa redüktaz inhbiitörü (finasterid...), Selaktif alfa1 reseptör blokörleri (prazosin, tamsulosin...)
9. **Lilopriston:** Steroid ve progesteron reseptör antagonistidir.
10. **Danazol, endometriyozis, memenin fibrokistik hastalığı ve idiopatik trombositopenik purpura, anjiyonörotik ödem tedavisinde kullanılır.**
11. **Ketokonazol, C17,20 liyaz ve 3β-OH DH inhibisyonu yapan steroid sentez inhibitörü antifungal ilaçdır. Hirşutizm tedavisinde kullanılır.**

TİROİD BEZİ İLAÇLARI

1. Aşağıda verilen hipertroidi tedavisinde kullanılan ilaçlar ve etki mekanizmaları eşleştirmelerinden hangisi <u>yanlıştır</u>? (Eylül 2014 Orijinal)

A) İyodür – Tiroid hormonlarının salıverilmesinin inhibisyonu
B) Karbimazol – İyodürün tiroid bezine alımının inhibisyonu
C) Metimazol – Tiroglobulin iyodinasyonunun inhibisyonu
D) Propiltiyourasil – Periferde T4-T3 deiyodinasyonunun inhibisyonu
E) Tiyosiyanat – İyodun aktif transportunun inhibisyonu

Doğru cevap: B

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Antitiroid ilaçlar ve etki mekanizmaları eşleştirmeleri ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi <u>yanlıştır</u>?(Eylül 2014 BENZERİ)

A) Lugol solüsyonu – Tiroid hormonlarının salıverilmesinin inhibisyonu
B) Karbimazol – İyodürün tiroid bezine alımının inhibisyonu
C) Propiltiyourasil – Tiroglobulin iyodinasyonunun inhibisyonu
D) Propranolol – Periferde T4-T3 deiyodinasyonunun inhibisyonu
E) Perklorat – İyodun alımının inhibisyonu

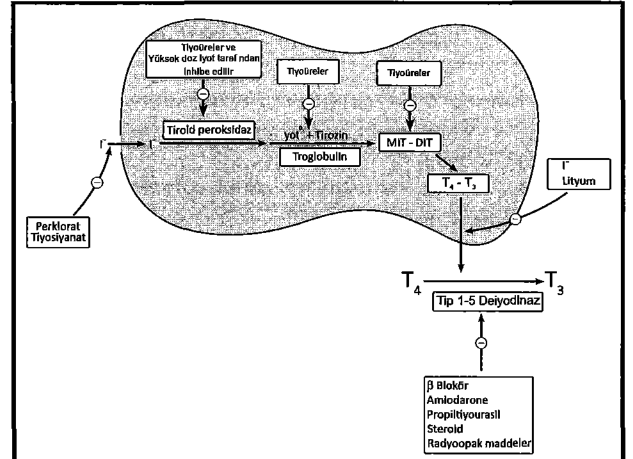
Doğru cevap: B

Antitiroid ilaçlar için önemli soru kaynağı etki mekanizmalarıdır.

İyot'un tiroid bezine alımını engelleyen ilaçlar; tiyosiyonat, perklorat ve pertektenat'tır. Tiyoüre türevleri (metimazol, karbimazol, propiltiyourasil) iyodun tiroid bezi içine alınımını engellemez.

Tiyoüre türevleri (propiltiourasil, metimazol, karbimazol)'nin birkaç tane etki mekanizması bulunmaktadır:

- İyodun tiroidde aktif hale gelmesini (tiroid peroksidaz inhibisyonu ile) ve tirozine bağlanmasını inhibe ederler.
- Propiltiourasil periferde; Tip I 5-deiodinazı inhibe ederek T4'ün T'3e dönüşümünü inhibe eder (β-blokörler ve amiodaron gibi).
- DİT ve MİT'ın birbirleri ile kenetlenmesini inhibe ederler.



Tiroid hormon sentezi ve antitiroid ilaçlar

Tablo: Tiroid bezi hastalıklarında kullanılan ilaçlar

Etki mekanizması	İlaç	Endikasyon
TSH	Protirelin	Hipotiroidi
T4	Levotiroksin	Hipotiroidi
T3	Liotironin (Hızlı etki)	Hipotiroidi
T4+T3	Liotriks	Hipotiroidi
Tiroid peroksidaz inhibitörü İodin organifikasyon inhibitörü T4 - T3 dönüşümünü engelleme*	Propiltiyourasil* Metimazol Karbimazol	Hipertiroidi
Kimyasal parankimal destrüksiyon	Radyoaktif iyot	Hipertiroidi
Beta blokör	Propranolol	Hipertiroidide sempatik etkiler
İyodür	Lugol solüsyonu	Tiroidektomiye hazırlık
İyod girişini engelleyen anyonlar	Perklorat (En güçlü) Tiyosiyanat Petektenat	Hipertiroidi

Hormonlar

2. **Propiltiyourasilin etki mekanizması; aşağıdakilerden hangisidir?** (Nisan-98)

   A) TSH'nin azaltılması
   B) Tiroid uptake'inin azaltılması
   C) Tirotropinin hipofizden salgılanmasını inhibe ederler
   D) Tiroid hücresine giren iyodürün iyota oksidlenmesini ve tirozine bağlanmasını inhibe ederler
   E) Triiyototirozinin tiroksine dönüşümünü arttırırlar

Doğru cevap: D

Bir önceki sorunun açıklamasına bakınız...

TİROİD KRİZ TEDAVİSİ

- **Periferde T4-T3 dönüşümünü engellemek için:** Kortikosteroid, Propranolol, Propiltiyourasil
- **Antihipertansif etki için:** Propranolol, Rezerpin
- **Tiroid bezini baskılamak için:** Propiltiyourasil, Metimazol, Lugol solüsyonu (İyodür)
- **Konvülziyon varlığında:** Fenobarbital
- **Antipiretik amaçla:** Asetaminofen (Aspirin kullanımı kontrendike!) kullanılır

3. **Tiroid bezine iyodür girişini inhibe ederek; antitiroid etki gösteren ilaç aşağıdakilerden hangisidir?** (Eylül 2012)

   A) Amiodaron
   B) Propiltiourasil
   C) Tiyosiyanat
   D) Metimazol
   E) Propranolol

Doğru cevap: C

İyodun girişini engelelyen ilaçlar; perklorat, tiyosianat ve pertektenat'tır.

Bir önceki sorunun açıklamasına bakınız...

4. **Tiyoürelerin direkt olmayan etkisi aşağıdakilerden hangisidir?** (Nisan-91)

   A) İnorganik iyottan organik iyota oksitlenmeyi önleme
   B) Bağlanmayı engelleme
   C) TSH'yi arttırma
   D) Deiyodinaz fonksiyonu
   E) Proteinden ayrılmayı önleme

Doğru cevap: C

Tiyoüre türevleri; tiroid hormon sentezinin tüm basamaklarını inhibe eder. Propiltiyourasil aynı zamanda periferde T4-T3 dönüşümünü de inhibe eder. TSH'yı artırma direkt değil indirekt etkisidir.

Propiltiyourasil / Metimazol

- Sentezlenmiş tiroid hormonları etkilemedikleri için; klinik etkinlikleri 3 hafta sonra başlar.
- Yarı ömür uzun olan, daha potent (10 kat) olan, dağılım hacmi yüksek olan: Metimazol
- Karaciğer yetmezliğinde metabolizması azalan: Metimazol
- Plasentadan bebeğe veya süte geçişi daha az olan: Propiltiyourasil
- Gebelikte: Artık her ikisi de kullanılabiliyor. Ancak plesantal geçişi daha düşük olduğu için propiltiyourasil daha sık tercih ediliyor.

5. **Aşağıdakilerden hangisi antitiroid ilaçlardan propiltiourasil ve metimazolun yan etkilerinden biri değildir?** (Nisan 2016 Orijinal)

   A) Agranülositoz
   B) Döküntü
   C) Hepatit
   D) Hipertansiyon
   E) Artralji

Doğru cevap: D

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Hipertiroidi tedavisinde kullanılan tiyoüre türevi ilaçlara ait yan etkilerden biri değildir? (Nisan 2016 BENZERİ)

A) Lökositoz
B) Purpurik urtikeryal döküntü
C) Vaskülit
D) İlaç ateşi
E) Deri pigmentasyonu

Doğru cevap: A

Sık kullanılan antitiroid ilaçlardan tiyoüre grubunun iki üyesi propiltiourasil ve metimazolun yan etkileri sorgulanmıştır.

Tiyoüre Türevleri

- Propiltiourasil
- Metimazol
- Karbimazol

Etki Mekanizmaları:

- İyodun tiroidde aktif hale gelmesini (tiroid peroksidaz inhibisyonu ile) ve tirozine bağlanmasını inhibe ederler.
- Propiltiourasil periferde; Tip I 5-deiodinazı inhibe ederek T4'ün T'3e dönüşümünü inhibe eder.
- DİT ve MİT'ın birbirleri ile kenetlenmesini inhibe ederler.

Yan Etkiler:

- **Agranulositozis:** En ciddi yan etkidir ve reversibldir.
- **Purpurik urtikeryal döküntü:** En sık görülen yan etkidir.
- Eklem ağrısı ve katılığı **(artralji)**
- Parestezi
- Bulantı
- Deri pigmentasyonu
- İlaç ateşi
- **Hepatit,** nefrit, vaskülit
- Saçlarda dökülme

6. **Aşağıdakilerden hangisi hipertiroidi tedavisinde tek başına kullanılmamalıdır?** (Nisan 2002)

   A) Metimazol
   B) Propiltiyourasil
   C) İyodürler
   D) Karbimazol
   E) Radyoaktif iyot

Doğru cevap: C

İyodür tiroid hormon sentezini baskılar (Wolf-Chaikoff etkisi), tiroidde vaskülarizasyonu azaltır. Bu amaçla potasyum iyodür veya lugol solüsyonu kullanılır. Bazı hastalarda birkaç hafta etkili olduktan sonra etkinlik ortadan kalkabilir (iyot "escape" fenomeni) ve tirotoksikoz belirtilerinin tekrar ortaya çıkmasına neden olabilir. Bu nedenle tek başına değil tiyoamid grubu ilaçlarla beraber kullanılmalıdır.

HİPERTİROİDİDE ADJUVAN TEDAVİ

- **Beta blokörler (Propranolol):** Sempatik ve adrenerjik etkileri sınırlamak için
- **Kalsiyum kanal blokörleri:** Taşikardiyi azaltmak için
- **Steroidler (Deksametazon):** İnflamasyonu azaltmak için
- **Radyokontrast ajanlar (Sodyum ipodat):** Preoperatif hazırlık için
- **İmmünoterapi (Rituksimab):** Oftalmopati progresyonunu azaltmak için tedaviye eklenebilir

RADYOAKTİF İYOT (I131)

- İyot'un tiroid bezinde **sekestre** olmasından faydalanılır (Seçici radyoterapi)
- Gebelerde ve emzirenlerde kullanılmaz.
- Hastalar özellikle metimazol ile **öncesinde ötiroid** hale getirilmelidir
- Tiroid bezi parankiminde kimyasal destrüksiyon oluşturulur
  - o Bu nedenle **kalıcı hipotiroidi** gelişebilir. Kalıcı hipotiroidi gelişme riski en yüksek olan tedavi yöntemidir.
  - o Kalıcı hipotiroidiyi engellemek için kullanılabilen: **Potasyum iodid**
- Parankimal destrüksiyon döneminde plazmaya aşırı tiorid hormon salınımı olabilir
  - o Bu nedenle öncesinde antitiroid ilaç başlanmalıdır

7. Aşağıdakilerden hangisi hipertiroidizm tedavisinde kullanılır? (Eylül 2002)

A) Liyotironin
B) Liyotriks
C) Metimazol
D) Tiroksin
E) Tiroglobülin

Doğru cevap: C

Seçeneklerdeki tek antitiroid ilaç metimazoldür. Diğerleri hipotiroidi tedavisinde kullanılan ilaçlardır.

Tiroid bezi hastalıklarında kullanılan ilaçlar

Etki mekanizması	İlaç	Endikasyon
TSH	Protirelin	Hipotiroidi
T4	Levotiroksin	Hipotiroidi
T3	Liotironin (Hızlı etki)	Hipotiroidi
T4+T3	Liotriks	Hipotiroidi

8. Aşağıdakilerden hangisi guatr oluşumuna yol açmaz? (Nisan 2003)

A) Lityum **B)** Levotiroksin
C) Fenilbutazon **D)** Sülfonamidler
E) Barbitüratlar

Doğru cevap: B

Levotiroksin, T4 preperatıdır. Hipotiroidi ilacıdır. Tiroid bezinde büyümeye (guatr) neden olmaz.

GUATROJEN ETKİ OLUŞTURAN İLAÇLAR

Antitiroid ilaçlar
NSAİİ: **Fenilbutazon**
Oral antidiyabetik: **Sulfonilüreler**
Antiaritmik: **Amiodaron**
Hipnosedatif: **Barbitüratlar**
Antimanik ilaç: **Lityum**

Oral levotiroksin tedavisini etkileyen faktörler

Levotiroksin Dozunun Arttırılması Gereken Durumlar

Absorbsiyonunu Azaltanlar
Alliminyum içeren antiasitler, Safra asidi bağlayan reçineler (Kolestramin, Kolestipol, Kolesevelam), Kalsiyum karbonat, Kromium pikolinat, Yiyecekler, Demir tuzları, Laktoz intoleransı, Fosfat bağlayıcıları, Proton pompa inhibitörleri, Raloksifen, Sukralfat

Tiroksin Metabolimasını Hızlandıranlar
Beksaroten, Karbamazepin, Fenitoin, Rifampin, Sertralin

Periferde T4-T3 Dönüşümünü Azaltanlar
Amiodaron, Estrojen, Etionamid, Tirozin kinaz inhibitörleri, Lovastatin, Simvastatin

Levotiroksin Dozunun Azaltılması Gereken Durumlar
İleri yaş (65 yaş üstü)
Kadınlarda androjen tedavisi

Serbest T4'ü değiştirmeden TSH'yı Azaltan
Metformin

9. Aşağıdaki ilaçlardan hangisi tiroksinin, tiroksin bağlayıcı globuline (TBG) bağlanmasını azaltır? (Eylül 2004)

A) Metadon **B)** Klofibrat
C) Tamoksifen **D)** Östrojenler
E) Mefenamik asit

Doğru cevap: E

Detaylı bilgi için aşağıdaki tabloyu inceleyiniz.

Hormonlar

TBG bağlanma oranını etkileyen faktörler

Artıranlar	Azaltanlar
İlaç	
Estrojen Metadon Klofibrat 5-Fluorourasil Eroin Tamoksifen SERM	Glukokortikoidler **Androjen** L-Asparajinaz Salisilatlar **Mefenamik asit (NSAİİ)** Antiepileptik ilaçlar Furosemid
Sistemik Hastalıklar	
Karaciğer hastalığı Porfiri HIV enfeksiyonu	Akut ve kronik hastalıklar

10. Aşağıdaki ilaçlardan hangisi, tiroit hormonlarının tiroit hormon bağlayan globuline bağlanmasını azaltarak; total serum tiroksin düzeyini değiştirir? (Nisan 2012)

A) Androjen analogları **B)** Östrojen analogları
C) Tamoksifen **D)** Metadon
E) Florourasil

Doğru cevap: A

Bir önceki sorunun açıklamasına bakınız...

İlaç etkileri ve tiroid fonksiyonu

Tiroid Hormon Sentezinde Değişim	
Hipotiroidizm veya hipertiroidizme neden olmadan TRH ve TSH sekresyonunu inhibe edenler	Dopamin, Levodopa, Kortikosteroidler, Somatostatin, Metformin, Beksaroten
Trioid hormon sentezini veya salınımını inhibe ederek hipotrioidizme neden olanlar	İodinler (Aminodaron), Lityum, Aminoglutetimid, Thioamidler, Ethionamid
Tiroid Hormon Transportunu ve Serum T4 ve T3 Düzeyini Değiştirenler (TSH & FT4'ü Etkilemeden)	
TBG'yi arttıranlar	Estrojen, Tamoksifen, Eroin, Metadon, Mitotan, Fuorourasil
TBG'yi azaltanlar	Androjenler, Glukokortikoidler
T3 ve T4'ün TBG'den transient olarak ayırarak tiroksinemiye neden olanlar	Salisilatlar, Fenklofenak, Mefenamik asit, Furosemid
T4 ve T3 Metaboizmasını Etkileyenler (TSH & FT4'ü Etkilemeden)	
Hepatik enzim aktivitesini indükleyenler	Nikardipin, İmatinib, Proteaz inhibitörleri, Fenitoin, Karbamazepin, Fenobarbital, Rifampin, Rifabutin
5-deiodinaz inhibisyonu ile T3'te azalma, rT3'de artış yapanlar	İopanoik asit, İpodat, Amiodaroni Beta blokörler, Kortikosteroidler, Propiltiyourasil, Flavonoidler

İlaç etkileri ve tiroid fonksiyonu (devamı)

Diğer Etkileşimler	
T4 absorbsiyonunu etkileyenler	Kolestiramin, Kromium pikolinat, Kolestipol, Siprofloksasin, Proton pompa inhibitörleri, Sukralfa,t Sodyum polistiren sulfonat, Raloksifen, Hidroklorid, Allüminyum hidroksit, Ferröz sülfat, Kalsiyum karbonat, Soya, Kahve
Hipertiroidizm veya hipotiroidizme neden olan otoimmün hastalıkları indükleyenler	İnterferon alfa, İnterferon beta, İnterlökin 2, Lityum, Amiodaron
Tiroid Fonksiyonunun İlaçlar Üzerindeki Etkisi	
Antikoagülasyon	Hipertiroidizmde varfarinin dozu azaltılmalı, hipotiroidide ise arttırılmalıdır
Glukoz kontrolü	Hipertiroidide glukoz intoleransı ve hepatik glukoz üretimi artar, hipotiroidizmde ise insülin aktivitesi bozulur
Kardiyak ilaçlar	Hipertiroidizmde digoksin dozu arttırılmalı, hipotirodizmde ise azaltılmalıdır
Sedatifler & Azaljezikler	Hipotiroidizmde sedatiflerin ve opoidlerin sedasyon ve solunum deprese edici etkisinde artış gözlenir

Tiroid Bezi İlaçları İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Kırk yaşında kadın hasta kilo kaybı, sinirlilik, sıcak intoleransı ve ekzoftalmus tedavisi için bir ilaç alıyor. Bu ilaç ile ilgili aşağıdaki yan etki gözlenebilir (hipertirodi tanımlanmış)...** Agranülositozis (Tiyoüre yan etkisi)
2. **TSH preparatı...** Protirelin
3. **T4 preparatı...** Levotiroksin
4. **T3 preparatı...** Liotironin (Hızlı etki)
5. **T4+T3 preparatı...** Liotriks
6. **Periferde T4'ün T3'e dönüşümünü sağlayan Tip1-5 deiyonidaz enzimini inhibe eden ilaçlar...** Propranolol, amiodaron, kortikosteroid, propiltiourasi, radyokontrast maddeler (sodyum ipotat)
7. **Perteknetat, iyodun tiroid bezine girişini engeller.**
8. **Tiroid krizinde aspirin kullanımı kontrendikedir.**
9. **Radyoaktif iyot, tiroid bezi parankiminde kimyasal destrüksiyon oluşturulur. Bu nedenle kalıcı hipotiroidi gelişebilir. Kalıcı hipotiroidi gelişme riski en yüksek olan tedavi yöntemidir.**
10. **Radyoaktif iyot, kalıcı hipotiroidi gelişme riski en yüksek olan tedavi yöntemidir. Kalıcı hipotiroidiyi engellemek için Potasyum iodid kullanılabilir.**
11. **Radyoaktif iyot, erken dönemde geçici tirotoksikoza neden olabildiği için kullanımı öncesi hastalar özellikle metimazol ile ötiroid hale getirilmelidir.**

ENDOKRİN SİSTEM

1. **Akromegali tedavisinde kullanılan büyüme hormonu reseptör antagonisti aşağıdakilerden hangisidir?** (Nisan 2014 Orijinal)

A) Somatostatin **B)** Mekasermin
C) Pegvisomant **D)** Oktreotid
E) Lanreotid

Doğru cevap: C

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> I. Somatrem II. Pegvisomant
> III. Kabergolin IV. Mecasermin
>
> **Yukarıdaki ilaçlardan hangisi ya da hangileri akromegali tedavisinde kullanılmaz?** (Nisan 2014 BENZERİ)
>
> A) I ve II B) II ve III
> C) I ve IV D) III ve IV
> E) Yalnız I
>
> ***Doğru cevap: C***

Derslerimizde birebir anlattığımız ve gelmesini beklediğimiz soru. Akromegali tedavisinde kullanılan ilaçların etki mekanizmalarının sorgulandığı orta zorlukta bir Farmakoloji sorusu.

Akromegali tedavisinde kullanılan ilaçlar temelde 3 ana gruptadır.

Birinci grup ilaçlar: Büyüme hormonu (Growth hormon) sekresyonunu baskılayan somatostatin hormon analoglarıdır. Bunlar oktreotid, Lanreotid gibi ilaçlardır.

İkinci grup ilaçlar: Santral sinir sisteminde dopaminerjik reseptörlerin agonisti olan ergot alkaloitleridir. Akromegali tedavisinde özellikle bromokriptin ve kabergolin kullanılır. Bromokriptin ve kabergolin akromegalisi olan hastalarda growth hormon sekresyonunu baskılar.

Üçüncü grup ilaçlar: Growth hormon reseptör antagonisti olan pegvisomanttır. Pegvisomant diğer iki ilaç grubunun tersine growth hormon sekresyonunu baskılamaz. Growth hormon reseptörünü antagonize eder.

Somatrem: Büyüme geriliğinin tedavisinde kullanılan büyüme hormonu preparatıdır

Mekasermin: Mekasermin, rekombinant "insulin like- growth factor 1 (IGF-I)"dir. Çocuklarda, insülin benzeri büyüme faktörü eksikliği ile seyreden büyüme geriliğinin uzun süreli tedavisinde kullanılır.

2. **Büyüme geriliği olan ve büyüme hormonu reseptörlerinde mutasyon bulunması nedeniyle ekzojen büyüme hormonu tedavisine yanıt vermeyen bir hastanın tedavisinde aşağıdaki ilaçlardan hangisinin kullanılması en uygundur?** (Şubat 2018 Orijinal)

A) Mekasermin **B)** Somatropin
C) Lanreotid **D)** Pegvisomant
E) Leuprolid

Doğru cevap: A

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Büyüme hormonu reseptörlerinde mutasyon olması sonucu büyüme hormonuna karşı antikorların geliştiği hastalarda kullanılan rekombinan insan IGF-1 (insulin benzeri büyüme faktörü) yapısındaki ilaç aşağıdakilerden hangisidir?** (Şubat 2018 BENZERİ)
>
> A) Mekasermin B) Lanreotid
> C) Pegvisomant D) Leuprolid
> E) Somatropin
>
> ***Doğru cevap: A***

Endokrin farmakolojide en sık karşılaştığımız soru tiplerinden bir tanesi, bu soruda da olduğu gibi "endikasyon-ilaç-etki mekanizması" üçlüsüdür.

Mekasermin: Rekombinan IGF-1 (insulin like growth factor) türevidir. Gelişme geriliği olan ve GH'ye karşı antikoru olan çocuklarda tedavide kullanılır.

Somatropin: Büyüme hormonudur. Egzojen büyüme hormonu tedavisine yanıt vermeyen bir hastada kullanılamaz.

Lanreotid/Oktreotid: Akromegali tedavisinde kullanılan somatostatin analoğudur. GH salıverilmesini azaltır.

Pegvisomant: GH reseptör antagonistidir. Akromegali tedavisinde kullanılır.

Leuprolid: GnRH analoğudur. Diğerleri goserelin, buserelin, histrelin, nafarelin, triptorelindir. GnRH analogları düşük dozda stimülasyon amaçlı, yüksek dozda supresyon amaçlı kullanılır.

GnRH Analoglarının Stimülasyon Amaçlı Klinik Kullanımı:

- Kadın infertilitesi tedavisi
- Erkek infertilitesi tedavisi
- LH yanıtını yapısal puberte gecikmesinde test amacıyla GnRH kullanılır.

GnRH Analoglarının Supresyon Amaçlı Klinik Kullanımı:

- **Endometriozis:** GnRH analogları non pulsatil verilerek östrojen ve progesteron konsantrasyonunda baskılanma yaratır.
- **Uterus leiomyom tedavisi:** Uterusda kanama yapan östrojene duyarlı fibröz yapılardır. GnRH analogları (leuprolid vb) fibröz yapıları küçültür.
- Prostat, meme ve over kanseri tedavileri
- Kadınlarda polikistik overe bağlı amenore-infertilite tedavisi
- Santral puberte prekoks tedavisi

3. **Dopaminin inhibe ettiği hormon aşağıdakilerden hangisidir?** (Nisan-92)

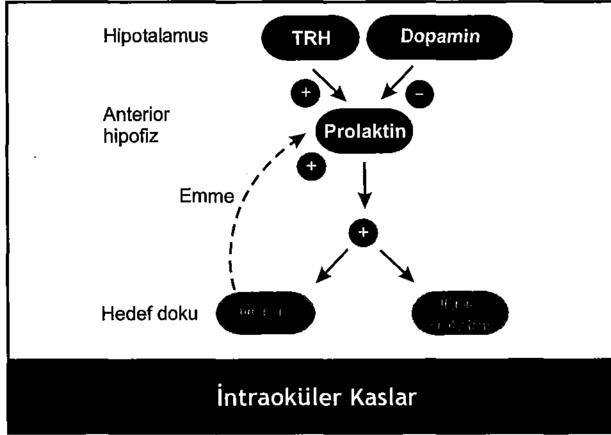
A) FSH **B)** ACTH
C) Prolaktin **D)** LH
E) Progesteron

Doğru cevap: C

Prolaktin salınımının primer inhibitörü: Dopamin'dir.

Prolaktin Regülasyonu ve Etkileri

- **Prolaktin salınımının primer inhibitörü:** Dopamin'dir
- **Salınımı uyaran:** TRH (Bu nedenle primer ve sekonder hipotiroidide prolaktin salınımı artar)



İntraoküler Kaslar

4. Aşağıdakilerden hangisi prolaktin salınımını inhibe eder? (Nisan-94)

A) Dopamin B) GABA
C) Glisin D) Noradrenalin
E) Asetilkolin

Doğru cevap: A

Bir önceki sorunun açıklamasını inceleyiniz.

5. Aşağıdakilerden hangisi dopamin'in etkisi <u>değildir</u>? (Nisan-95)

A) α-adrenoreseptör stimülasyonu
B) β-adrenoreseptör stimülasyonu
C) Prolaktin salınımını artırır
D) Böbrekte vazodilatasyon
E) Sistolik kan basıncı artışı

Doğru cevap: C

Dopamin düşük dozda dopamin 1 reseptörlerini uyarır ve vazodilatasyon yapar. Orta dozda beta1 reseptörünü uyarır ve (+) inotropik etki oluşturur. Yükske dozda ise alfa reseptörü uyarıp, periferik vasküler kasılma oluşturur. Dopamin, prolaktini artırmaz, azaltır.

6. Aşağıdakilerden hangisi prolaktin salınımını <u>inhibe eder</u>? (Nisan 2000)

A) Dopamin B) Morfin
C) Metadon D) Östrojenler
E) Metoklopramid

Doğru cevap: A

Bir önceki sorunun açıklamasını inceleyiniz.

Morfin, opiyat türevi analjeziktir.

Metadon, morfin bağımlılığında idame tedavisinde kullanılır.

Metoklopramid, 5HT3 blokörü ve 5HT4 agonisti antiemetik ve prokinetik ilaçtır.

7. Santral sinir sisteminde östrojen reseptörlerini inhibe ederek FSH ve LH'yi arttıran aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül- 93)

A) Klomifen sitrat B) Mestranol
C) Noretinil estradiol D) Progesteron
E) Testosteron

Doğru cevap: A

Klomifen zayıf östrojen etkilidir. Endojen östrojen reseptörünü kompetitif inhibe eder. FSH ve LH'yi arttıran bir ilaçtır. Ovülasyon indüksiyonu için kullanılır.

Gonadal hormonlar üzerine etkili ilaçlar

Etki mekanizması	İlaç	Endikasyon
Selektif estrojen reseptör modülatörleri (SERM)	Tamoksifen (Nolvadex®) Toremifen	Meme kanseri profilaksisi
	Raloksifen Bazedoksifen	Osteoporoz
	Klomifen (belirgin antagonist etki)	Ovülasyon indüksiyonu (PCOS)
Saf estrojen reseptör antagonisti	Fulvestrant	Meme kanseri
Aromataz inhibitörü	**Nonsteroid** yapıdakiler (reversibl inhibisyon): Anastrazol, Letrozol, Fadrazol, Vorozol **Steroid** yapıdakiler (irreversibl inhibisyon): Formestan, Eksemestan, Atamestan	Meme kanseri Kolorektal kanser
Seminifer epitelde toksik etki	Gossipol	Erkekte kontrasepsiyon

8. Klomifen, hangi amaçla kullanılan bir ilaçtır? (Eylül 2005)

A) Ovülasyonu stimüle etmek
B) Tiroid bezini stimüle etmek
C) İnsülin salgısını stimüle etmek
D) Spermatogenezi inhibe etmek
E) Glukagon salgısını inhibe etmek

Doğru cevap: A

Klomifen sitrat; PCOS'da ovülasyon indüksiyonu için kullanılır.

9.
I. Anastrozol
II. Fulvestrant
III. Letrozol
IV. Eksemestan

Meme kanseri tedavisinde kullanılan yukarıdaki ilaçlardan hangilerinin etki mekanizması östrojen sentezinin inhibisyonu ile ilişkili değildir? (Nisan 2016 Orijinal)

A) Yalnız II
B) Yalnız III
C) I ve III
D) II ve IV
E) III ve IV

Doğru cevap: A

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Aşağıdakilerden hangisi, aromataz enzimini inhibe ederek östrojen sentezini azaltan ilaçlardan biri değildir? (Nisan 2016 BENZERİ)

A) Aminoglutetimid
B) Tamoksifen
C) Letrozol
D) Eksemestan
E) Fadrazol

Doğru cevap: B

Toplumdaki sıklığı gittikçe artan ve sekizde bire düşen meme kanseri ilaçları TUS'da sıklıkla sorgulanmaktadır. Özellikle de etki mekanizmaları sorulmaktadır.

Tamoksifen: SERM (selektif östrojen reseptör modülatörü)'dir. Meme de antiöstrojenik etki gösterdiği için meme kanseri tedavisinde kullanılır. Endometrium üzerinde ise östrojenik etki gösterdiği için de endometrium kanseri riskini artırır.

Aromataz Enzim İnhibitörleri: Aromataz enzimi östrojen sentezi için gerekli enzimdir. Testosteronu östrojene çevirir. Aromataz inhibitörleri meme kanseri tedavisi dışında aynı zamanda prekokspuberte sendromlarının tedavisinde kullanılırlar.

- Anastrazol (I nolu ilaç)
- Letrozol (III nolu ilaç)
- Eksemestan (IV nolu ilaç)
- Fadrozol

Fulvestrant: Tam antiöstrojenik ilaçtır. Östrojenin reseptörüne bağlanmasını inhibe eder. Sentez üzerinden etki etmez. Tamoksifene dirençli meme kanseri tedavisinde etkilidir.

10. **Meme kanserinin tedavisinde kullanılan aromataz inhibitörü ilaç aşağıdakilerden hangisidir?** (Eylül 2014 Orijinal)

A) Flutamid
B) Toremifen
C) Danazol
D) Fulvestrant
E) Letrozol

Doğru cevap: E

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Aşağıdakilerden hangisi testosteronu östradiole çeviren enzimin inhibitörüdür? (Eylül 2014 BENZERİ)

A) Nafarelin
B) Klomifen
C) Fulvestrant
D) Anastrazol
E) Buserelin

Doğru cevap: D

Testosteronu, östradiole çeviren enzim aromataz enzimidir. Aromataz enzimini inhibe eden ilaçlar; Anastrazol, letrozol, fadrazol, aminoglutetimid ve eksemestandır. Aromataz inhibitörleri meme kanseri tedavisi dışında aynı zamanda prekoks puberte sendromlarının tedavisinde kullanılırlar.

Diğer şıklardaki ilaçlara bakacak olursak;

- **Flutamid:** Non- steroid yapıdaki, testosteron reseptör blokörüdür. Prostat kanseri tedavisinde kullanılır.
- **Klomifen / Tamoksifen / Toremifen / Raloksifen, SERM (selektif östrojen reseptör modülatörü)'dir.**
- **Klomifen,** Ovulasyon indüksiyonu amacıyla kullanılır. Östrojen reseptörlerinin parsiyel agonisttidir. Hipotalamusda, östrojenin reseptörlerine bağlanmasını engelleyerek (-) feed back mekanizmalarını inhibe edip artmış GNRH ve gonadotropin sekresyonuna neden olur.
- **Toremifen,** tamoksifen gibi meme deki antiöstrojenik etkisinden dolayı meme kanseri tedavisinde kullanılır.
- **Danazol:** Zayıf androjenik, güçlü antigonadotropik etkinlik gösterir. Memenin fibrokistik hastalığında, endometriozis gibi kullanım alanları vardır.
- **Fulvestrant:** Tam antiöstrojenik ilaçtır. Tamoksifene dirençli meme kanseri tedavisinde kullanılır.
- **GnRH analogları (nafarelin, buserelin, gosarelin vb):** Yüksek dozda gonadotropinleri baskılayarak antiöstrojenik etki oluştururlar.

11. **Aşağıdakilerden hangisi saf östrojen reseptör antagonistidir?** (Nisan 2010)

A) Tamoksifen
B) Roleksifen
C) Toremifen
D) Fulvestrant
E) Danazol

Doğru cevap: D

Fulvestrant yeni bilgi olabilecek bir ilaçtır. Bu soruda antiöstrojenik ilaçlardan daha yeni olan ilaç sorulmuştur. Sorudaki çeldiriciler tamoksifen, raloksifen ve toremifen selektif östrojen modülatörleri olarak bilinir. Yani belli dokularda östrojen reseptörlerine agonist davranırken belli dokularda antagonist davranan ilaçlardır. Fulvestrant ise tam antiöstrojenik ilaçtır.

12. **Meme kanseri tedavisinde kullanılan tamoksifen ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır?** (Eylül 2016 Orijinal)

   A) Östrojen reseptörü pozitif meme kanserinde kullanılır.
   B) Cerrahi tedavi sonrası 2-5 yıl süreyle kullanılması önerilir.
   C) Meme kanseri riski yüksek olan kadınlarda kullanılması kanser gelişimini engelleyebilir.
   D) Özellikle postmenopozal dönemde endometriyal kanser riskini azaltır.
   E) Sık gözlenen istenmeyen etkileri arasında vazomotor semptomlar vardır.

Doğru cevap: D

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Postmenopozal dönemde endometriyal kanser riskini arttıran ilaç aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül 2016 BENZERİ)

A) Letrozol
B) Anastrazol
C) Eksemestan
D) Tamoksifen
E) Fadrazol

Doğru cevap: D

Tamoksifen, SERM (Selektif Östrojen Reseptör Modülatörleri) grubunda yer alan bir ilaçtır. Bu grupta aşağıdaki ilaçlar yer alır.

SELEKTİF ÖSTROJEN RESEPTÖR MODÜLATÖRLERİ (SERMS)

Tamoksifen
Raloksifen
Toremifen
Klomifen (antagonist etkisi çok daha belirgindir)

SERM grubu ilaçlar, doku selektif östrojenik aktiviteye sahip ilaçlardır. Kemik beyin karaciğer gibi dokularda yararlı östrojenik etkiler oluşturarak postmonopozal hormon tedavisinde yer alırlar. Bununla birlikte meme ve endometrium gibi dokularda ise tam tersine antiöstrojenik aktiviteler oluşturabilirler. Bu nedenle de modülatör olarak isimlendirilirler.

Tamoksifen:

- Kullanımından önce biyopsi materyalinde östrojen reseptörü bakılır. Östrojen reseptörü pozitif meme kanserinde kullanılır.
- Cerrahi tedavi sonrası 2-5 yıl süreyle kullanılması önerilir. Ayrıca, yüksek riskli hastalarda cerrahi sonrası 10 yıllık kullanım da önerilmektedir.
- İnsan meme kanseri hücrelerinin proliferasyonunu önlerken tümör hacmini düşürür.
- Bununla birlikte endometrial kalınlaşma ve endometrial hücrelerde proliferasyonu arttırır. **Endometrial kanser riskinde yaklaşık 2 kat artış yapabildiği bildirilmiştir.** Bu nedenle "D" seçeneği yanlıştır.
- Hastaların yaklaşık %25'inde ateş basması gibi vazomotor semptomlar, bulantı, kusma görülmüştür.

Aromataz Enzim İnhibitörleri; anastrazol, letrozol, eksemestan, formestan ve fadrozoldan oluşur. .Aromataz enzimi östrojen sentezi için gerekli enzimdir. Testosteronu östrojene çevirir.. Aromataz inhibitörleri meme kanseri tedavisinde kullanılırlar. Tamoksifenin tersine endometriyal kanser oluşum sıklığında artışa ve tromboembolik olaylara neden olmazlar.

13. **Meme kanserinde memede östrojen reseptörlerini inhibe eden ilaç aşağıdakilerden hangisidir?** (Nisan-94)

   A) Tamoksifen
   B) Aminoglutetimid
   C) Progesteron
   D) İndometasin
   E) Metirapon

Doğru cevap: A

Meme kanseri olan kişilerde; parsiyel agonistik etki ile östrojenik aktiviteyi azaltmak için SERM (tamoksifen, toremifen) kullanılabilir. Ayrıntılı bilgi için bir önceki sorunun açıklamasına bakınız.

14. **Proopiomelanokortinden sentezlenmeyen aşağıdakilerden hangisidir?** (Nisan-94)

   A) Beta-endorfin
   B) Kortikotropin
   C) Beta-lipotopin
   D) Somatotropin
   E) MSH

Doğru cevap: D

Beta endorfin, beta lipotropin, kortikotropin ve MSH; POMC'dan sentezlenir. Somatotropin bu yoldan sentezlenmez. Somatotropin 14 aminoasitten oluşan bir peptittir.

"POMC Yıkımı ve Metabolitleri" başlıklı şekile bakınız.

15. **Proopiomelanokortin (POMC)'den aşağıdakilerden hangisi oluşmaz?** (Eylül 2003)

   A) Beta-endorfin
   B) ACTH
   C) Melanosit stimüle edici hormon
   D) Dinorfin
   E) Beta-lipotropin

Doğru cevap: D

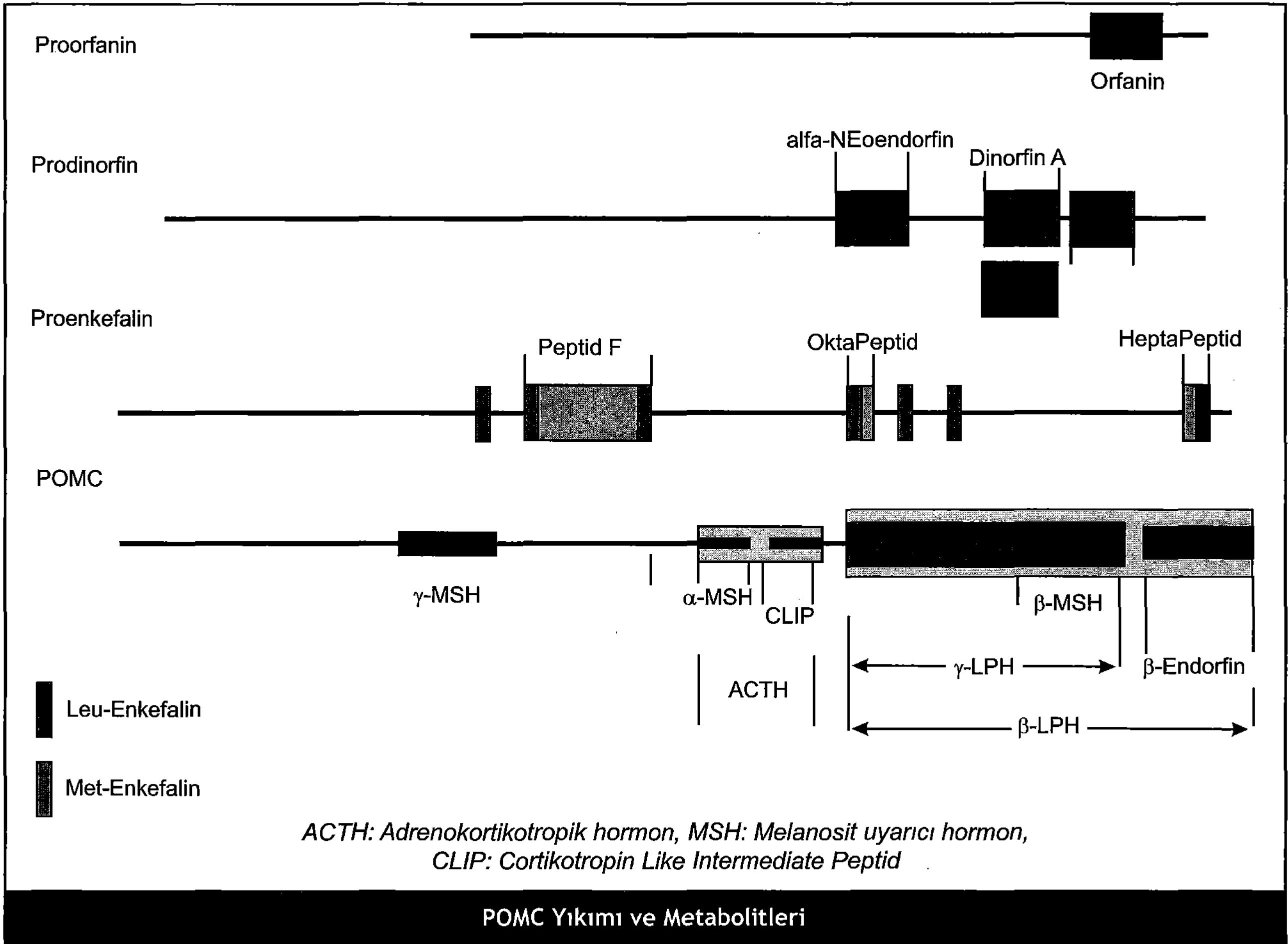
Bir önceki sorunun açıklamasını bakınız.

16. **Aşağıdakilerden hangisi vazopressin reseptörlerini stimüle eden bileşiklerden biri değildir?** (Nisan 2000)

   A) Psilosibin
   B) Terlipressin
   C) Desmopressin
   D) Lipressin
   E) Felipressin

Doğru cevap: A

ADH (vazopressin) analogları santral diyabetes insipitus tedavisinde kullanılır. Psilosibin bir tür mantar zehiridir.



ACTH: Adrenokortikotropik hormon, MSH: Melanosit uyarıcı hormon, CLIP: Cortikotropin Like Intermediate Peptid

POMC Yıkımı ve Metabolitleri

ADH RESEPTÖR AGONİSTLERİ

Preperatlar: Desmopressin, Terlipressin, Ornipressin, Felipressin, Lipressin

ADH Reseptör Agonistlerinin Endikasyonları

- **V_1 agonist etki ile;**
  - o Hemoraji kontrolünde: Peptik ülser, Hemorajik sistit
  - o Özefagus varis kanamaları
  - o Hepatorenal sendromda
  - o Divertikülit kanaması
  - o Postoperatif ileus
- **V_2 agonist etki ile;**
  - o Santral diyabetus insipidus
  - o Enürezis noktürna
- **Nonrenal V_2 agonist etki ile;**
  - o Von-Willebrand hastalığında
  - o Hemofili A

17. Sağlıklı kişide büyüme hormonu salgılanmasında etkili olmayan hormon aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül-2000)

A) Dopamin **B)** Bromokriptin
C) Somatostatin **D)** TRH
E) Oktreotid

Doğru cevap: D

TRH; GH sekresyonunu doğrudan etkilemez.

Büyüme hormonu (GH) salınımı

GH Salınımını Arttıranlar	GH Salınımını Azaltanlar
• Açlık (Hipoglisemi) • Non-REM uyku • Stres • Egzersiz • L-Arjinin • $Alfa_2$ agonistler (Klonidin) • Beta blokörler (Propranolol) • Estrojen, Androjen • Ghrelin • Dopamin D_1 (Gs)	• Obezite • REM uyku • Kortizol • Serbest yağ asidi • Hiperglisemi • Somatostatin • Büyüme hormonu • IGF-1 (Somatomedin C) • Dopamin D_2 (Gi) • Gebelik (Progesteron)

18. Aşağıdakilerden hangisi büyüme hormonu salıverilmesini inhibe eder ve vazoaktif intestinal peptit salgılayan metastatik karsinoid sendromda diyare, yüz kızarması gibi septomları tedavi etmek için kullanılır? (Nisan 2004)

A) Prolaktin **B)** IGF-1
C) Somatropin **D)** Ondansetron
E) Oktreotid

Doğru cevap: E

Metastatik karsinoid sendromda diyare, yüz kızarması gibi semptomlar görülebilir. Tedavi etmek için somatostatin analoğu olan oktreotid kullanılabilir.

SOMATOSTATİN ANALOGLARI

- Oktreotid, Lantreotid
- Endikasyonları: Gastrinoma, VİPoma, Karsinoid tümör, Akromegali

19. Gastrointestinal sistem, pankreas ve hipotalamusta bulunan reseptörlerine bağlanarak bu dokulardan hormon sekresyonunun azalmasına neden olan endojen aktif madde aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül 2004)

A) Oktreotid **B)** Somatostatin
C) Somatropin **D)** Somatrem
E) Dopamin

Doğru cevap: B

Sorudaki "endojen" kelimesi gözden kaçar ve aceleci davranılırsa "A" şıkkı işaretlenerek çok kolay bir soru ne yazık ki kaçırılmış olur.

20. Aşağıdakilerden hangisi büyüme geriliklerinde, büyüme hormonunun yerine kullanılabilir? (Nisan 2003)

A) IGF-1 **B)** İnsülin
C) Prolaktin **D)** İnterlökin
E) İnterferon

Doğru cevap: A

Büyüme hormonu; sekonder dokular üzerindeki etkisini IGF-1 aracılığı ile oluşturur. Bu nedenle IGF-1, büyüme geriliklerinde, büyüme hormonunun yerine kullanılabilir

BÜYÜME HORMONU (GH)

GH'un Direkt Etkileri

- Glukozun hücrelere girişini: İnhibe eder
- Glukoneogenezi: Hızlandırır (= Diyabetojenik etkidir)
- Hiperglisemik etki ile bazal insülin düzeyini: Arttırır
- Lipoliz ve keton cismi sentezini: Arttırır
- Kan aminoasit ve üre düzeyini: Azalır (Pozitif nitrojen dengesi oluşturur)
- İskelet ve kalp kasında protein, DNA ve RNA sentezini: Arttırır
- Minerallerin (Na^+, K^+, Ca^{2+}) böbreklerden geri emilimini: Arttırır
- Yağsız vücut kitlesini: Arttırır

GH'un İndirekt Etkileri (Somatomedin C = IGF-1 üzerinden gerçekleşir)

- Kondrositlerde mitoz hızını: Arttırır
- Kaslarda ve organlarda protein sentezini: Arttırır

Büyüme Hormonu Tedavisinin Yan Etkileri

- Psödotümör serebri
- Femur başı epifizinin kayması
- Skolyozda ilerleme
- Hiperglisemi
- Asfiksasyon, Uyku apnesi
- Artralji, Miyalji, Karpal tunnel sendromu
- Mikrzomal enzim indüksiyonu
- Malignansi progresyonunda hızlanma

21. Bromokroptin ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır? (Eylül 2003)

A) Büyüme hormonu salverilmesini engeller.
B) Prolaktin salıverilmesini engeller.
C) Bir ergot alkaloididir.
D) Dopamin D2 reseptör agonistidir.
E) Erkeklerde görülen galaktore tedavisinde etkisizdir.

Doğru cevap: E

BROMOKRİPTİN

- Dopaminerjik reseptörleri uyaran bir ergot alkaloididir.
- Prolaktin ve GH salınmasını inhibe eder.
- Akromegali, galaktore ve hiperprolaktinemi tedavisinde kullanılır.
- Kusma merkezindeki dopaminerjik reseptörleri aktive ederek bulantı ve kusmaya neden olur.

Akromegali Tedavisi	
GH reseptör antagonisti	Pegvisomant (SC)
Dopamin D2 agonisti	Bromokriprin Kabergolin

22. Aşağıdakilerden hangisi androjenik ilaçların endikasyonlarından biri değildir? (Aralık 2010)

A) Hipogonadizm
B) Endometriozis
C) Erkek çocuklarda büyüme geriliği
D) Osteoporoz
E) Erkek meme kanseri

Doğru cevap: E

Androjenik ilaçlar özellikle prostat ve meme kanserli erkek hastalarda kullanımı kontraendike ilaçlardandır.

Androjenik ilaçların endikasyonları	
Endikasyon	**Etki Mekanizması**
Erkek hipogonadizmi	Erkek godal yapıların gelişimini hızlandırır
Erkek senilitesi (Yaşlılık) Kanser kaşeksisi Travma-cerrahi-immobilizasyon sonrası	Kas hacmini ve kemik dansitesini arttırır
Kadın hipogonadizmi Osteoporoz	Libido, kas gücü, enerji ve kemik dansitesini arttırır
Erkek kontrasepsiyonu	Yüksek dozu testiste testosteron sentezini ve buna ihtiyacı olan spermatogenezi inhibe edebilir. GnRH antagonistleri ile kombine edilirler
Artmış katabolizma	AIDS ilişkili kas yıkımını azaltır
Herediter Anjioödem	Karaciğerde C1 esteraz inhibitörlerinin sentezini arttırır (Stanozolol, Danazol)
Kan diskrazileri Aplastik anemi Fankoni anemisi Miyelofibrozis Hemolitik anemi Orak hücreli anemi	Eritropoezi stimüle eder
Endometriyozis Postpartum memedeki şişkinliği azalmak için	Endometriozisi geriletirler

23. Aşağıdakilerden hangisi androjenik ilaçların endikasyonlarından biri değildir? (Nisan 2008)

A) Endometriyozis
B) Kanser kaşeksisi
C) Erkeklerde hipogonadizm
D) Erkek meme kanseri
E) Erkek çocuklarda gecikmiş puberte

Doğru cevap: D

Bu soruda olumsuz soru ekini atlamamak gerekiyordu. Erkek meme kanseri androjen kullanma endikasyonlarından biri değildir. Ayrıntılı bilgi için bir önceki sorunun açıklamasındaki tabloyu inceleyiniz.

24. Paget hastalığının tedavisinde aşağıdakilerden hangisi verilir? (Nisan-89)

A) Kalsitonin
B) Prednizolon
C) Deksametazon
D) Vitamin C
E) Östrojen

Doğru cevap: A

Paget hastalığında kemiklerde gelişen rezorpsiyonu azalmak için değişik ilaç grupları kullanılır. Steroidler (deksametazon...)kemikte kalsiyum yıkımını arttırarak zararlı olur.

Paget Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

- Kalsitonin
- Bifosfonat (Alendronat)
- Mitramisin
- Sodyum florür
- D vitamini
- Somatostatin

25. Aşağıdakilerden hangisi kemiğin Paget hastalığının tedavisinde kullanılmaz? (Eylül-95)

A) Kalsitonin
B) Somatostatin
C) D vitamini
D) Steroid
E) Alendronat

Doğru cevap: D

Bir önceki sorunun açıklamasını inceleyiniz.

OSTEOPOROZ TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR

- **Bifosfonatlar (Alendronat, Pamidronat, Risedronat)**
  - o **Etki mekanizması:** Hidroksiapatite bağlanarak osteoklast inhibisyonu
  - o Kemik dokuda sekestre olurlar: Vücuta kalış süreleri çok uzundur
  - o Oral absorbsiyonları düşüktür. Özefagusa toksiktirler. Ayakta bol su ile alınmaları gerekir.
  - o **Diğer endikasyonları:** Paget hastalığı, Osteolitik kemik metastazları
  - o **Yan etkileri:** Karın ağrısı, Diyare, Özefagus toksitesi, Çenede osteonekroz, Femur kırıkları, Osteomalazi
  - o Zayıf etkili ve osteomalazi yapabilen: Etidronat
  - o **Güçlü ve uzun etkili:** İbandronat
  - o **Kemiklerdeki olumsuz etkisi düşük olan:** Risedronat, Aledronat
- Selektif Estrojen Reseptör Modülatörleri: **Raloksifen**
  - o Vazomotor semptomları ve tromboemboli riskini arttırabilir
- Kalsitonin (**Salkatonin**) (intranazal)
- **Teriparatid** (subkütan)
- Estrojen, Vitamin D (Kalsitriol), Florid
- Anti-RANKL monoklonal antikor: **Denosumab** (subkütan, 6 ayda bir)
- Vitamin D: Eldekalsitol
- **Strontium ranelat:** Osteoklastları inhibe eder

26. Aşağıdakilerden hangisi hipokalsemi tedavisinde kullanılabilir? (Eylül 2006)

A) Kalsitonin
B) Kalsitriol
C) Furosemid
D) Alendronat
E) Prednizolon

Doğru cevap: B

Kalsitriol, D vitaminin en aktif formu olan vitamin D3'dür ve hipokalsemi tedavisinde kullanılır.

HİPOKALSEMİ TEDAVİSİ

- **Kalsiyum replasmanı**
  - o İntravenöz yoldan uygulananlar: Kalsiyum gluseptat/klorid/glukonat
  - o Oral yoldan uygulananlar: Kalsiyum karbonat/fosfat/sitrat/laktat
- **Vitamin D**
  - o En aktif ve hızlı etkili formu olan: Kalsitriol ($1,25(OH)_2$-D_3) kullanılır

HİPERKALSEMİ TEDAVİSİ

- İdrardan kalsiyum atılımını arttırmak için;
  - o **Serum fizyolojik (ilk yapılacak) + Furosemid**
- Kemiklerden kalsiyum rezorpsiyonunu engellemek için;
  - o **Kalsitonin**
  - o **Bifosfonatlar**
  - o **Mitramisin/Plikamisin**
  - o **Galyum nitrat**
- Bağırsaklardan kalsiyum absorbsiyonunu engellemek için;
  - o **Glukokortikoidler**
  - o **Oral fosfat** kullanılabilir

27. Aşağıdakilerden hangisinin hipokalsemik etkisi yoktur? (Eylül-95)

A) Mitramisin
B) Kortizon
C) Kalsitonin
D) Furosemid
E) Aminoglutetimid

Doğru cevap: E

Hormonlar

Aminoglutetimid, medikal adrenalektomi yapar, kalsiyum düzeyine etkisi yoktur.

Mitramisin ve kalsitonin osteoklastik aktiviteyi inhibe ederek kalsiyum düzeyini düşürür.

Furosemid idrar yoluyla kalsiyum atılımını artırır.

28. Aşağıdaki steroid hormonlardan hangisi diğerlerinin öncülüdür? (Nisan-94)

A) Kortizol
B) Progesteron
C) Östradiol
D) Testosteron
E) Aldosteron

Doğru cevap: B

Kolesterol ve asetattan pregnanolon oluşur. O da progesterona dönüşür. Progesteron diğer hormonların öncülüdür. Progesterondan androjenler, kortizol ve aldosteron oluşur. Östrojenler ise androjenlerden oluşur.

29. Aşağıdaki ilaçlardan hangisi oral kontraseptiflerin etkisini azaltmaz? (Eylül 99)

A) Ampisilin
B) Fenitoin
C) Fenobarbital
D) Rifampin
E) Metoprolol

Doğru cevap: E

Ampisilin östrojenin enterohepatik dolaşımını kesintiye uğratır. Fenitoin, barbitürat ve rifampin, mikrozomal enzim indüksiyonuyla östrojen metabolizmasını arttırır ve bu nedenle oral kontraseptiflerin etkisini azaltabilirler. Metoprolol ise beta blokördür ve oral kontraseptiflerin etkisini azaltmaz.

30. Aşağıdakilerden hangisi gonadotropin serbestleştirici hormon (GnRH) antagonistlerinden biridir? (Eylül 2013 Orijinal)

A) Ganireliks
B) Nafarelin
C) Leuprolid
D) Triptorelin
E) Histrelin

Doğru cevap: A

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Aşağıdakilerden hangisi gonadotropin serbestleştirici hormon (GnRH) analoglarından biri değildir? (Eylül 2013 BENZERİ)

A) Abareliks
B) Deslorelin
C) Buserelin
D) Nafarelin
E) Gosarelin

Doğru cevap: A

GnRh analoğu ilaçlar ve antagonistleri sınavların değişmez soruları arasındadır.

GnRh analogları: Goserelin, buserelin, histrelin, leuprolid, nafarelin, triptorelin

GnRH Antagonistleri

Ganirelix/Cetrorelix: Kontrollü over hiperstimülasyon prosedürlerinde kullanılır.

Abareliks / Degareliks: Prostat ca tedavisinde kullanılırlar.

GnRH ANALOGLARI

GnRH analoglarının endikasyonları	
Stimülan etkileriyle (Fizyolojik dozlarda) • İnfertilite tedavisinde • Over stimülasyonu için • Ovülasyon indüksiyonu oluşturmak için kullanılırlar • Hipogonadodtropik hipogonadizm tedavisi **Supresyon etkileriyle** (Suprafizyolojik dozlarda) • Prostat kanserinde • Meme kanserinde • Puberte prekoksta • Endometrioziste • Uterus miyomu • Over kanseri • Polikistik overde kullanılırlar	• Leuprolid (SC, IM) • Gonadorelin (SC, IV) • Goserelin (SC, İmplant) • Nafarelin (İntranazal) • Triptorelin (IM) • Histrelin (SC, İmplant) • Buserelin • Deslorelin • Delorelin

GnRH ANTAGONİSTLERİ

GnRH antagonistleri	
• Ganireliks (SC) • Setroreliks (SC) • Abareliks (IM) • Degareliks	**Endikasyonları:** • Ovulasyon hiperstimülasyonunda prematür • LH surge engelleme • Uterin fibrinoid • Prostat kanseri

31. Aşağıdaki gonadotropin salıverici hormon analoglarından hangisinin etkisi en yüksektir? (Nisan 2005)

A) Histrelin
B) Leuprolid
C) Buserelin
D) Ganireliks
E) Setroreliks

Doğru cevap: A

Şıklar arasında bakıldığında en potent ajan histrelindir. Leuprolidin potensi 15 birim iken buserelinin potensi 20, histrelinin potensi ise tablodan 150 birimdir. D ve E şıkkında yer alan sırasıyla ganireliks ve setroreliks GnRH agonisti değil antagonistidir.

32.

I. Santral erken puberte
II. Prostat kanseri
III. Hiperprolaktinemi

Yukarıdakilerden hangileri, gonadotropin serbestleştirici hormon (GnRH) agonistlerinin klinik kullanım endikasyonları arasında yer alır? (Nisan 2017 Orijinal)

A) Yalnız I
B) Yalnız II
C) Yalnız III
D) I ve II
E) II ve III

Doğru cevap: D

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> I. Meme kanseri
> II. Endometriozis
> III. Uterusta leyiomyom
>
> **Yukarıdakilerden hangileri, gonadotropin serbestleştirici hormon (GnRH) analoglarının supresyon amaçlı klinik kullanım endikasyonları arasında yer alır?** (Nisan 2017 BENZERİ)
>
> A) Yalnız I
> B) Yalnız II
> C) I ve II
> D) I, II ve III
> E) II ve III
>
> ***Doğru cevap: D***

Endokrin farmakoloji başlığı kapsamında "ilaç grubu-endikasyon" bilgisi sorgulanmaktadır.

GnRH hipotalamusdan her 90 dakikada bir pulsatil salgılanan peptit yapısında hormondur. GnRH etkisi ile hipofizden FSH ve LH salınımı olur. GnRH fertiliteden sorumlu hormondur. GnRH'ın yüksek dozda, nonpulsatil kullanılması FSH ve LH salınımını baskılayarak erkek ve kadınlarda hipogonadizme neden olur. Antiöstrojen etki oluştururlar.

GnRh analogları: Goserelin, buserelin, histrelin, leuprolid, nafarelin, triptorelin

GnRH Analoglarının Stimülasyon Amaçlı Klinik Kullanımı:

- Kadın infertilitesi tedavisi
- Erkek infertilitesi tedavisi
- LH yanıtını yapısal puberte gecikmesinde test amacıyla GnRH kullanılır.

GnRH Analoglarının Supresyon Amaçlı Klinik Kullanımı:

- **Endometriozis:** GnRH analogları non pulsatil verilerek östrojen ve progesteron konsantrasyonunda baskılanma yaratır.
- **Uterus leyiomyom tedavisi:** Uterusda kanama yapan östrojene duyarlı fibröz yapılardır. GnRH analogları (leuprolid vb) fibröz yapıları küçültür.
- **Prostat, meme ve over kanseri tedavileri**
- Kadınlarda polikistik overe bağlı amenore-infertilite tedavisi
- **Santral puberte prekoks tedavisi**

33. Aşağıdaki ilaçlardan hangisi androjen reseptör antagonistlerinden biridir? (Eylül 2007)

A) Finasterid
B) Gosipol
C) Flutamid
D) Leuprolid
E) Klomifen

Doğru cevap: C

Flutamid prostat kanseri için geliştirilmiş androjen reseptör blokörüdür.

Finasterid 5α-redüktaz enzimini inhibe ederek testosterondan en güçlü androjen olan dehidrotestosteron sentezini engeller. Erkek tipi kellik tedavisi, prostat kanseri ve benign prostat hiperplazisinin tedavisinde kullanılır.

Leuprolid asetat bir GnRH analoğudur.Endometriyozis, memenin fibrokistik hastalığı, prostat kanseri gibi endikasyonlarda kullanılır.

Klomifen östrojen reseptörlerinin parsiyel agonistidir. Ovülasyon indüksiyonu amacıyla kullanılır.

Gosipol: Erkek kontrasepsiyonunda kullanılabilen siklooksijenaz ve lipooksijenaz inhibitörüdür.

Anti-androjenik ilaçlar

Mekanizma	İlaç	Endikasyon
Testosteron sentez inhibitörü	Ketokonazol	Adrenal hiperplazi Fungus tedavisi
	Nonsteroid yapıdakiler: Flutamid, Nilutamid, Bikalutamid Bikalutamid, Enzalutamid	Metastatik prostat kanseri Kadında hirşutizm
Androjen reseptör antagonistleri	Spironolakton (Aldactone®)	Kadında hirşutizm Hipertansiyon
5-alfa redüktaz inhibitörleri	Siproteron (Diane-35®)	Kadında hirşutizm
17-Hidroksilaz enzim inhibisyonu	Simetidin (H_2 reseptör blokörü)	Gastrik ülser
	Finasterid (Proscar®, Propecia®) Dutasterid (daha uzun etkili)	Benign prostat hiperplazisi Erkekte kellik
	Abirateron	Prostat kanseri
Androjenlerin hedef hücreye girişinin engellenmesi	Jestonoron	
GnRH agonistleri (Yüksek doz)	Leuprolid, Naferelin, Buserelin	Uterin fibrinoid Meme kanseri Prostat kanseri
GnRH antagonistleri	Ganireliks, Setroreliks, Abareliks	

34. Aşağıdakilerden hangisi, androjen reseptörleri üzerindeki antagonistik etkisi nedeniyle metastatik prostat kanseri tedavisinde kullanılan bir ilaçtır? (Nisan 2017 Orijinal)

A) Degareliks
B) Eksemestan
C) Flutamid
D) Ulipristal
E) Dutasterid

Doğru cevap: C

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Aşağıdakilerden hangisi, prostat kanseri tedavisinde kullanılan testosteron reseptör blokörü ilaçtır?** (Nisan 2017 BENZERİ)
>
> A) Abareliks
> B) Letrozol
> C) Ulipristal
> D) Nilutamid
> E) Finasterid
>
> ***Doğru cevap: D***

Kadınlarda en sık görülen kanser olan meme kanserinden sonra, bu kez de erkeklerde en sık görülen kanser olan prostat kanseri tedavisinde kullanılan ilaçlar sorgulanmıştır. Alışıldığı şekilde etki mekanizması üzerinden kurgulanmıştır.

Flutamid, nilutamid, bikalutamid non steroid yapıdaki, testosteron reseptör blokerleridir. Prostat kanserinde kullanılır.

Degareliks, GnRH antagonistlerinden biridir. Ganireliks ve setroreliks kontrollü over hiperstimülasyon prosedürlerinde kullanılır. Abareliks ve degareliks prostat kanseri tedavisinde kullanılır.

Eksemestan, aromataz enzim inhibitörleri grubundandır. Anastrazol ,letrozol ve fadrozol grubun diğer üyeleridir. Aromataz enzimi östrojen sentezi için gerekli enzimdir. Testosteronu östrojene çevirir. Aromataz inhibitörleri meme kanseri tedavisi dışında aynı zamanda prekoks puberte sendromunun tedavisinde kullanılırlar.

Ulipristal, antiprogesterojenik ilaçlardandır. Progesteron reseptör parsiyel agonistidir. Acil kontrasepsiyon için kullanılır.

Dutasterid ve finasterid 5α-redüktaz inhibitörleridir. Erkek tipi frontal kellik ve benign prostat hiperplazisi tedavisinde kullanılır.

35. Aşağıdakilerden hangisi uygunsuz antidiüretik hormon salgılanması sendromu (SIADH) ile ilişkili hiponatreminin tedavisinde kullanılan ve seçici <u>olmayan</u> bir vazopressin V1a / V2 reseptör antagonistidir?

A) Mozavaptan
B) Relkovaptan
C) Liksivaptan
D) Tolvaptan
E) Konivaptan

Doğru cevap: E

ADH (antidiüretik hormon, vazopressin) reseptör blokörleri uygunsuz ADH sendromunun tedavisinde kullanılan ilaçlardır.

Konivaptan, peptid yapıda intravenöz yoldan kullanılan V1 + V2 reseptör blokörüdür.

Relkovaptan, selektif V1 reseptör blokörüdür.

Liksivaptan, mozavaptan, tolvaptan, selektif V2 reseptör blokörleridir.

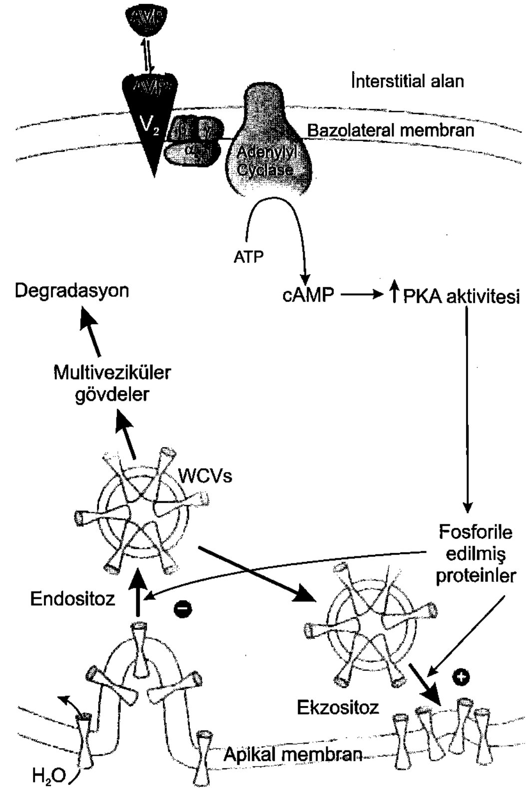
36. Aşağıdakilerden hangisi vazopressin V_2 reseptörün etkilerinden biri <u>değildir</u>? (Nisan-96)

A) Adenilat siklaz aktivasyonu
B) cAMP arttırması
C) Protein kinaz A aktivite artışı
D) Fosfolipaz C aktivasyonu
E) Toplayıcı kanal hücrelerinin suya karşı permeabilite artışı

Doğru cevap: D

Vazopressin (ADH) V_2 reseptörü; Gs ile kenetlidir. Adenilin siklaz aktivasyonu ile cAMP düzeyini yükseltir. Fosfolipaz C ise; Gq kenetli yoldaki efektör enzimdir.

- V2 reseptörleri, Gs protein kompleksini uyararak cAMP ve protein kinaz A aktivitesini arttırırlar
- Fosforile olan proteinler, su kanalı taşıyan veziküllerden (WCVs) aquaporinlerin apikal membrana ekzositozunu kolaylaştırır, endositozunu engeller. Böylelikle apikal membranda artan aquaporinler (su kanalları) suyun absorbsiyonunu sağlar.



WCVs: Water Channel Containing Vesicles, AVP: Arjinin vazopressin, V_2: AVP'nin V_2 reseptörü, ATP: denozin trifosfat, cAMP: siklik AMP, PKA: Protein kinaz A, H_2O: Su

Vazopressin V_2 reseptörünün etkileri

37. Vazopressin ve analogları aşağıdakilerden hangisinin tedavisinde <u>kullanılmaz</u>? (Şubat 2018 Orijinal)

A) Pitüiter diabetes insipidus
B) Primer nokturnal enürezis
C) Superior mezenterik arter embolisi
D) Hemofili A
E) Özofagus varis kanaması

Doğru cevap: C

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Aşağıdakilerden hangisi desmopressinin endikasyonlarından birisi değildir?

A) Hemofili A
B) Pitüiter diabetes insipidus
C) Superior mezenterik arter embolisi
D) Primer nokturnal enürezis
E) Özofagus varis kanaması

Doğru cevap: C

Otakoidler başlığı altında yer alan vazopressinin reseptörleri, etkileri, analogları, antagonistleri ve endikasyonları daha önce de TUS'da sorulmuştur. Bu başlıkta yeni bir ilaç olmasa da halen önemini koruduğu için tekrar soru alan bir yerdir.

Vazopressin (ADH) V1 ve V2 reseptörleri üzerinden etkisini gösterir. V1 daha çok damarlarda lokalize olup vazokonstrikör etkilerden sorumlu iken, V2 böbrekte yerleşip antidiüretik etkiden sorumludur. Bu nedenle de, vazopressin analogları kullanıldığında V1 aracılı etkilerden, kanamalı durumlarda yararlanılır; V2 aracılı etkilerden de idrar çıkışını azaltmak için yararlanılır.

Superior mezenterik arter embolisinde vazokontriktör etkili bir ilaç kullanılamaz.

ADH (Vazopressin) ANALOĞU İLAÇLAR

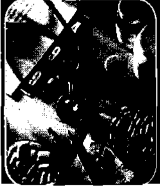
- Desmopressin
- Lipressin
- Terlipressin

Klinik Kullanım:

- **Santral (pitüiter) tip diyabetes insipidus:** Dezmopressin, lipressin
- **Özafagus varis kanaması tedavisi:** Terlipresin, vazopressin, lipresin
- **Kolon divertikül kanaması:** Vazopressin infüzyonu
- **Hemofilide profilaksi amacıyla (dental girişim öncesi):** Dezmopressin, vazopressin
- **Lokal anesteziklerle birlikte kullanım (vazokonstriksiyon için):** Felipressin
- **Enürezis nokturna tedavisi:** Dezmopressin oral, intranazal
- Portal hipertansiyon tedavisi
- İleus tedavisi

Endokrin Sistem İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Prostat kanseri tedavisinde androjenik değil antiandrojenik ilaçlar kullanılır.**
2. **Endometriozis Tedavi Seçenekleri:** Danazol, GnRH agonistleri, Kombine oral kontraseptifler, Projestinler: linosterol, megesterol, Progesteron antagonistleri: mifepriston, onapriston, Aromotaz inhibitörleri: anastrazol, fadrazol
3. **Acil postkoital kontrasepsiyonda kullanılan progesteron reseptör modülatörü...** Ulipristal
4. **GnRH analoglarının puberte prekoksta etkli olmasının nedenini aşağıdakilerden hangisi en iyi açıklar...** Hipofizdeki gonadodtroplarda GnRH reseptörlerini down regüle eder
5. **Puberte prekoks'ta gonadotropinlerin ve gonadal steroidlerin sekresyonunu azaltmak için aşağıdakilerden hangisi kullanılır...** GnRH analoğu (Nafarelin, leuprolid...)
6. **Prolaktin sekrete eden hipofiz tümörünün tedavisinde kabergolin aşağıdaki mekanizmlardan hangisi ile fayda sağlar...** Prolaktin inhibe eden hormon (dopamin) reseptörünü aktive ederler
7. **Osteoporoz tedavisinde kullanılan bifosfanatların en önemli yan etkisi...** Özefajit
8. **Bifosfonatlar, hidroksiapatite bağlanarak osteoklast inhibisyonu yaparlar.**
9. **Osteoporozda kullanılan SERM...** Raloksifen
10. **Yeni kemik oluşumunu en fazla artıran, subkutan yoldan osteoporoz tedavisinde kullanılan ilaç...**Teripatatid
11. **Sinakalset, kalsiyum duyarlaştırıcı reseptörü aktive ederek parathormon salınımını azaltır, sekonder hiperparatiroidi tedavisinde kullanılır.**
12. **Sevelamer, fosfor bağlayıcı reçinedir.** Böbrek yetmezliğinde hiperfosfatemi tedavisinde kullanılır.
13. **Salkatonin,** kalsitonin preparatıdır. Osteoporoz da kullanılır.
14. **Stronsiyum ranelat hem kemik yapımını artıran hem de kemik yıkımını baskılayan osteoporoz ilacıdır.**
15. **FGF-23 (fibroblast büyüme faktörü 23): Fosfat atılımını artırır, kalsiyum ve fosfat absorbsiyonu azaltır. (1.25(OH)2 yapımının azalması ile) ve serum fosfat seviyesi azaltır.**
16. **Galaktore tedavisinde kullanılan ergot alkaloidi yapısındaki dopaminerjik reseptör agonisti...** Bromokriptin
17. **GH'a karşı antikoru olan çocuklarda cücelik tedavisinde kullanılan IGF-1 ile IGF BG-3 kombinasyonu ilaç...** Mecasermin
18. **GH analogları, TPN bağımlı kısa bağırsak sendromunda kullanılır.**
19. **Akromegali Tedavi Seçenekleri:** Transsfenidal cerrahi, Dopamin agonisti (Kabergolin, Bromokriptin), Somatostatin analoğu (Oktreotid), Büyüme hormonu reseptör antagonisti (Pegvisomant)
20. **Relkovaptan, selektif V1 reseptör blokörüdür.**
21. **ADH preparatları klinik kullanım alanları...** Santral tip diyabetes insipidus, Özafagus varis kanaması, kolon divertikül kanaması, hemofilide profilaksi amacıyla (dental girişim öncesi), lokal anesteziklerle birlikte kullanım (vazokonstriksiyon için), enürezis nokturna, portal hipertansiyon, ileus
22. **ADH (vazopressin), V1 reseptörü üzerinden (Gq; kalsiyum) agregan etki gösterir. Antiagregan etki amacıyla kulanılmaz.**



SANTRAL SİNİR SİSTEMİ

SANTRAL SİNİR SİSTEMİNE GİRİŞ

1. İskemik beyin hasarı ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır? (Nisan 2016 Orijinal)

A) İskemik patolojide eksitotoksisitede rol alan nörotransmitter glutamattır.
B) Hücre içi kalsiyum düzeyinde artış iskemik eksitotoksisiteye neden olur.
C) Tedavide doku plazminojen aktivatörü alteplaz, trombus ile tıkalı beyin damarlarında kan akımını yeniden sağlamak amacıyla ilk 3 saat içinde kullanılır.
D) İsk emik beyin hasarından korunmada kan basıncı kontrolü asetilsalisilik asit kullanımı ve aterosklerozdan kaçınma önemlidir.
E) Tedavide sodyum kanal blokörleri ve 5HT3 reseptör antagonistlerinin klinik iyileşme sağladığı kanıtlanmıştır.

Doğru cevap: E

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Serebrovasküler olay geçiren kişilerde gelişen iskemik beyin hasarı ile ilgili; aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır?** (Nisan 2016 BENZERİ)
>
> A) Eksitotoksiteye bağlı nörotoksik hasar gelişebilir.
> B) Eksitotoksitede rolü olan nörotransmitter glutamattır.
> C) Eksitotoksitede rolü olan reseptör NMDA, iyon kalsiyumdur.
> D) Hastalara antiagregan ilaç verilmesinin faydası olabilir.
> E) Hastalara ondansetron vermenin klinik iyileşme sağladığı gösterilmiştir.
>
> ***Doğru cevap: E***

İskemik beyin hasarına yol açan nöromediyatörler, reseptörler, reseptör sonrası olaylar ve tedavide kullanılabilecek ilaçlar birlikte sorgulanmıştır.

İskemik beyin dokusundaki aşırı gutamaterjik-NMDA aktivitesi eksitotoksiteye bağlı nörotoksik hasardan sorumlu tutulur. Nörotoksisite'nin nedeni, NMDA'in aşırı uyarılması ile hücre içi kalsiyum düzeyinde artış olmasıdır.. Hücre içine giren aşırı kalsiyum, apopitozise ile nörotoksik hasar (eksitotoksite) oluşturur.Bu nedenle "A" ve "B" seçenekleri doğrudur.

Tedavide doku plazminojen aktivatörü **alteplaz,** trombus ile tıkalı beyin damarlarında kan akımını yeniden sağlamak amacıyla kullanılır. "C" seçeneği de doğrudur.

İskemik beyin hasarından korunmada kan basıncı kontrolü, **asetilsalisilik asit** kullanımı ve aterosklerozdan kaçınma önemlidir. **Asetilsalisilik asit** antiagregan etkisi ile trombüs oluşumunu önler. "D" seçeneği de doğrudur.

İskemik beyin zedelenmesinin rutin tedavisinde sodyum kanal blokörleri ve 5HT3 reseptör antagonistlerinin yeri yoktur. Ancak **iskemik beyin hasarı** inme ile sonuçlandı ve hasta konvülzyon geçirdi ise parenteral antiepileptikler kullanılır. Spesifik tedavi, trombolitik ve antikoagülan ilaçlarla yapılır. Sodyum kanal blokörleri, antiaritmik, lokal anestezik, antiepileptik etkilere sahiptir. 5HT3 reseptör antagonistleri ise antiemetik etkiye sahiptir.

NMDA BLOKÖRLERİ & ENDİKASYONLARI

- **Dizosilpin:** Serebrovasküler olaylarda eksitotoksik etkiyi azaltmak için kullanılır.
- **Magnezyum:** Kalsiyum kanallarını tıkar
  - o **Nöronda:** Antiepileptik etki gösterir. Bu nedenle preeklampside veya eklapside magnezyum sülfat antiepileptik olarak kullanılır.
  - o **Miyositte:** Kasılmayı engeller. Bu nedenle tokolitik ilaç olarak da kullanılır.
- **Fensiklidin (= Melek tozu):** Deneysel şizofreni oluşturmak için kullanılır.
- **Ketamin:** Genel anestezik olarak kullanılır.
- **Biperiden:** Parkinson tedavisinde (Akineton®) kullanılır
- **Memantin:** Alzheimerde nörotoksik hasarı engellemek için kullanılır. Amantadin'in türevidir.
- **Akamprosat:** Alkol bağımlılık tedavisinde kullanılır (GABA-A agonsit etkisi de vardır)
- **Felbamat & Valproik asit:** Antikonvülzan olarak kullanılır
- **Metadon:** Opioid bağımlılığında idame tedavide kullanılır
- **Dekstrometorfan:** Opioid türevi antitussif ilaç olarak kullanılır
- **Riluzol & İdrosilamid:** Amiyotrofik lateral skleroz (ALS) tedavisinde kullanılır
- **Diğerleri:** Amantadin, Etanol, Nitrözoksit, Eliprodil, İfenprodil, Delusemin, Ketobomidon

2. Aşağıdaki reseptörlerden hangisinin aşırı uyarılması nöronal hasara sebep olur? (Eylül- 2002)

A) Dopamin
B) NMDA
C) GABA-A
D) Metabotropik glutamat
E) GABA-B

Doğru cevap: B

Glutamat NMDA reseptörü Na^+, K^+, Ca^{2+} kanal tipi bir reseptördür. Serebral iskemi sırasında iskemik dokudan aşırı bir glutamat salınımı gerçekleşmektedir ve bu reseptörler aktive olmaktadır. Sonuçta nöron içerisine aşırı miktarda Ca^{2+} girer ve nekroz gerçekleşir.

"Glutamat fizyolojisi ve reseptörleri" başlıklı şekile bakınız.

3. Alzheimer hastalığının tedavisinde kullanılan aşağıdaki ilaçlardan hangisi; NMDA reseptörlerini bloke eder? (Eylül 2009)

A) Donepezil B) Rivastigmin
C) Galantamin D) Takrin
E) Memantin

Doğru cevap: E

Alzheimer hastalığında değişik mekanizmalar ait pek çok ilaç grubu kullanılabilmektedir. Bu nedenle Alzheimer hastalık tedavisini sorgulayan sorularda etki mekanizmasına dikkat etmek gerekir.

ALZHEİMER TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR

- **Santral etkili kolinesteraz inhibitörleri:** Takrin, Donepezil, Rivastigmin
- **NMDA antagonisti:** Memantin
- **PPAR-gama agonisti antidiyabetik:** Rosiglitazon
- **Hipolipidemik:** Statinler
- **Anti-amilod antikor:** Bapineuzumab

4. GABA aşağıdakilerden hangisinin dekarboksilasyon ürünüdür? (Eylül - 95)

A) Dopamin B) Glutamat
C) Aspartat D) Glisin
E) Tirozin

Doğru cevap: B

GABA beyinin ana inhibitör nöromediyatörüdür. Glutamik asidin(glutamat) dekorboksilasyonuyla (glutamik asit dekarboksilaz enzimi ile) oluşur.

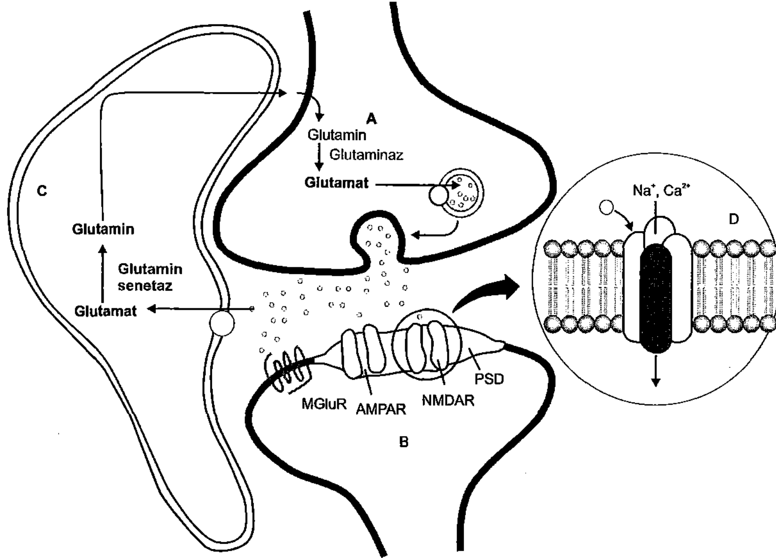
GABA (= Gama Amino Butirik Asit)t

- Santral sinir sisteminin en önemli inhibitör nörotransmitteridir.
  - o **Dikkat:** Medulla spinalisteki bir diğer önemli inhibitör ise: Glisin'dir.
- Serebelumdaki hücrelerin çoğu GABA'yı kullanır (İstisna: Granüler hücreler glutamatı kullanılır)

GABA Sentezi

- **Prekürsör aminoasit:** Glutamik asit
- **Sentezleyen Enzim:** Glutamik asit dekarboksilaz'dır.
- **Reaksiyonun Kofaktörü:** Vitamin B_6 (Pridoksin)

- Glutamat, santral sinir sisteminin en önemli eksitatör nörotransmitteridir.
- Glutamat Sentezinde: Prekürsörü glutamin, sentezleyen enzim ise glutaminazdır.
- Glutamat'ın reuptake için glia hücrelerinin kullanıldığına dikkat ediniz.
- Glutamat aynı zamanda Çin restaurantlarında tat arttırıcı olarak da kullanılır. Bu restoranlardayemek sonrası gelişebilen akut boyun ve göğüs sertliğinin nedeni glutamat nörotoksisitesidir (Chinese restaurant syndrome).



A: Glutamin'in nöron alınışı ve glutamat sentezi
B: Glutamat'ın postsinaptik reseptörleri
C: Glutamatın glia hücresine girişi ve glutamine çevrilerek birinci presinaptik nörona aktarımı
D: NMDA reseptörü (Kalsiyum ve sodyuma geçirgenliği arttırır)
NMDA: N-metil D-aspartat, **AMPA:** Amino propanoik asit, **Mglu:** Metabotropik Glutamat, **Na^+:** Sodyum, **Ca^{2+}:** Kalsiyum, **PSD:** Postsinaptik dansite

Glutamat fizyolojisi ve reseptörleri

GABA Metabolizması

- **Yıkan enzim:** GABA transaminaz'dır.
  - o Bu enzimi inhibe edip, GABA'yı arttırıp epilepsi tedavisinde kullanılan ilaçlar: Vigabatrin, Valproik asittir
- **Metaboliti:** Süksinik semialdehittir

GABA Reseptörleri

- **GABA-A** (Klor kanalı kenetlidir): İnhibisyon yapar
  - o Agonisti: Musimol, Antagonisti: Bikukulin
- **GABA-B** (Gi kenetlidir): İnhibisyon yapar
  - o Agonisti: Baklofen
- **GABA-C** (Klor kanalı kenetlidir): İnhibisyon yapar (Özellikle retinada bulunur)

5. GABA; beyinde hangi aminoasitten sentezlenir? (Nisan - 88)

A) Glisin
B) Metionin
C) Triptofan
D) Glutamik asit
E) Aspartik asit

Doğru cevap: D

GABA salıveren nöronlar beynin ve daha az olarak omuriliğin her tarafına yayılmışlardır. GABA beynin ana inhibitör nöromediyatörüdür. Glutamik asidin dekarboksilasyonu ile oluşmuştur. GABA'nın yıkım ürünü süksinil semialdehittir.

Nörotransmitterler & Genel fonksiyonları

Nörotransmitter	Fonksiyonu	Metaboliti
• Dopamin	• Duygulanım, • Ödül, • Hareketin kontrolü	• Homovalinik asit
• Norepinefrin, • Epinefrin	• Duygulanım, • Uyanıklık	• Vanilil mandelik asit, • MHPG
• Serotonin	• Duygulanım, • Uyanıklık, • Ağrının modülasyonu	• 5-hidroksiindol asetik asit
• Asetilkolin	• Hareketin kontrolü, • Kognitif işlemler	• Kolin, • Asetat
• GABA	• Beyinde inhibisyon	• Süksinik semialdehit
• Glisin	• Medulla spinaliste inhibisyon	
• Glutamat	• Beyinde eksitatör, • Duyu	
• P maddesi	• Yavaş (künt) ağrının iletimi	
• Opiat	• Ağrının kontrolü	
• Nikrit Oksit	• Vazodilatasyon	

6. Striknin aşağıdaki mediyatörlerden hangisi üzerinden etki eder? (Eylül - 88)

A) GABA
B) Glisin
C) Serotonin
D) Dopamin
E) Noradrenalin

Doğru cevap: B

Striknin, fare zehiridir, Glisin-A reseptör blokajı yapar.

GLİSİN RESEPTÖRLERİ

- **Glisin-A** (Cl kanalı kenetlidir): İnhibisyon yapar.
  - o Blokörlü: **Striknin** (= Fare zehiri)
  - o Striknin konvülziyona neden olur, bu nedenle fare zehiri ile intoksikasyon tedavisinde antikonvülzanlar kullanılır.
- **Glisin-B** (NMDA üzerinde bulunur): Eksitasyon yapabilir.
  - o Bu reseptördeki hipofonksiyon kişide psikoza neden olabilir.
  - o NMDA blokörü olan **ketamin** ve **fensiklidin** bu nedenle psikoza neden olabilir.

7. Aşağıdaki toksinlerin hangisi santral sinir sisteminde glisin reseptörlerinin kompetitif antagonistidir? (Eylül- 2006)

A) Sitriknin
B) Bungarotoksin
C) Batrakotoksin
D) Apamin
E) Tübokürarin

Doğru cevap: A

Sitriknin postsinaptik olarak glisin-A reseptörlerini bloke eder. En önemli konvülzan maddelerden biridir. Tetanoz toksini ise, inhibitör nöronlardan presinaptik olarak glisin ve ACh salınımını inhibe eder.

Bungarotoksin: Hem gangliyonlardaki (kappa tipi) hem de nöromusküler kavşaktaki (alfa tipi) nikotinik reseptörleri bloke eden yılan venomudur.

Batrakotoksin: Sodyum kanallarını açan bir kurbağa toksinidir.

Apamin: Deneysel amaçla kullanılan bir potasyum kanal blokörüdür.

Tübokürarin ise nondepolarizan bir nöromusküler blokördür.

8. Santral sinir sisteminde etkili aşağıdaki moleküllerden hangisi yalancı nörotransmitterdir? (Nisan - 91)

A) L - Dopa
B) Metildopa
C) Serotonin
D) Rezerpin
E) GABA

Doğru cevap: B

Bir nörotransmitter gibi hareket eden, ancak reseptörler üzerinde etkisi olmayan maddelere yalancı nörotransmitter denir.

Önemli Yalancı Nörotransmitterler

- Metildopa
- Guanetidin
- Guanedrel

9. **Aşağıdaki maddelerden hangisi nörotransmitter değildir?** (Nisan - 91)

A) Serotonin
B) Noradrenalin
C) Triptofan
D) Glisin
E) Dopamin

Doğru cevap: C

Triptofan serotonin sentezinde kullanılan bir aminoasittir, nörotransmitter değildir. Bir dönem antidepresan olarak kullanılmıştır, ancak oluşturduğu eosinofili miyalji sendromu nedeniyle artık kullanılmamaktadır.

Nörotransmitterler & Genel fonksiyonları

Nörotransmitter	Fonksiyonu
• Dopamin	• Duygulanım, Ödül, Hareketin kontrolü
• Norepinefrin (noradrenalin)	• Duygulanım, Uyanıklık
• Serotonin	• Duygulanım, Uyanıklık, Ağrının modülasyonu
• Asetilkolin	• Hareketin kontrolü, Kognitif işlemler
• GABA	• Beyinde inhibisyon
• Glisin	• Medulla spinaliste inhibisyon
• Glutamat	• Beyinde eksitatör, Duyu
• P maddesi	• Yavaş (künt) ağrının iletimi
• Opiat	• Ağrının kontrolü
• Nikrit Oksit	• Vazodilatasyon

10. **Aşağıdaki nöromediyatörlerden hangisi santral sinir sisteminde genellikle inhibisyona neden olur?** (Eylül - 97, Nisan - 99)

A) Glutamik asit
B) Noradrenalin
C) Glisin
D) Bombesin
E) Anjiyotensin II

Doğru cevap: C

Santral sinir sisteminde eksitasyon oluşturan birçok nöromediyatör bulunur. Ancak iki tane önemli inhibitör vardır. Biri glisin bir diğeri de GABA'dır. Ayrıntılı bilgi için bir önceki sorunun açıklamasını inceleyiniz.

11. **Melatonin reseptör agonisti olan ve uykuya dalma sorunu yaşayan hastalarda kullanılan hipnotik ilaç aşağıdakilerden hangisidir?** (Nisan 2014 Orijinal)

A) Zolpidem
B) Buspiron
C) Ramelteon
D) Eszopiklon
E) Zaleplon

Doğru cevap: C

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Aşağıdaki, insomnia tedavisinde kullanılan ilaç – etki mekanizması eşleştirmelerinden hangisi yanlıştır? (Nisan 2014 BENZERİ)

A) Zaleplon – Benzodiazepin omega1 reseptör parsiyel agonisti
B) Almoreksant – Oreksin reseptör antagonisti
C) Amobarbital – GABA A reseptör agonisti
D) Ramelteon – Melatonin MT1 ve MT2 reseptör antagonisti
E) Difenhidramin – Histamin H1 reseptör antagonisti

Doğru cevap: D

Direkt yeni bilginin sorgulandığı bir Farmakoloji sorusu.

Ramelteon, melatonin reseptör agonisti olan (MT1 ve MT2) uyku ilacıdır. GABAerjik iletide etkisi yoktur. Rebaund uykusuzluk, çekilme semptomlarına ve bağımlılığa neden olmaz. Minimal kötüye kullanım potansiyeline sahiptir. Baş dönmesi, somnolans testosteronda azalma, prolaktin artışı önemli yan etkileri arasındadır. Gebelik kategorisi C'dir.

Buspiron, 5HT1A reseptör parsiytel agonistidir.

Zaleplon, zolpidem, zopiklon ve eszopiklon atipik benzodiazepinlerdir ve benzodiazepin omega1 reseptörünün parsiyel agonistidirler.

Almoreksant ve suvoreksant oreksin reseptör antagonisti olan insomnia ilaçlarıdır.

Amobarbital, bir barbitürattır ve GABA A reseptörünü uyarır.

Difenhidramin, 1.nesil histamin H1 reseptör antagonistidir.

12. **Aşağıdakilerden hangisi oreksin reseptörleri üzerine antagonistik etki gösteren hipnotik bir ilaçtır?** (Şubat 2018 Orijinal)

A) Flumazenil
B) Buspiron
C) Suvoreksant
D) Ramelteon
E) Diazepam

Doğru cevap: C

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Aşağıda yer alan ilaç adı – etki mekanizması – endikasyon eşleştirmelerinden hangisi doğrudur? (Şubat 2018 BENZERİ)

A) Flumazenil-Benzodiyazepin reseptör agonisti-Kas spazmı
B) Buspiron-Serotonin 2A reseptör antagonisti-Depresyon
C) Suvoreksant-Oreksin reseptör antagonisti-İnsomnia
D) Ramelteon-Melatonin reseptör antagonisti-Anksiyete
E) Diazepam-Benzodiazepin reseptör agonisti-Analjezi

Doğru cevap: C

Santral sinir sisteminde yeni bulunan reseptörler üzerinden geliştirilmiş bir uyku ilacının sorgulandığı yeni bir bilgi sorusudur.

Oreksinler:

Peptit yapıda nörotransmitterlerdendir. Hipokretinler olarak da adlandırılırlar. OX1 ve OX2 adlı G protein kenetli reseptörleri mevcuttur. Oreksinler glutamat salınımından sorumludurlar ve eksitasyon ve uyanıklık durumuna neden olurlar. Oreksin reseptörleri eksik hayvanlarda ise narkolepsi oluşur.

Almoreksant ve suvoreksant oreksin reseptör antagonistleridir. Suvoreksant uyku oluşturucu ilaç olarak kullanılmaya başlanmıştır.

Flumazenil, bezodiyazepin antagonistidir. Benzodiyazepin zehirlenmesi ve hepatik ansefalopati tedavisinde kullanılır.

Buspiron, serotonin 1A parsiyel agonistidir, jeneralize anksiyete tedavisinde kullanılır.

Ramelteon, melatonin reseptör agonistidir. İnsomnia tedavisinde kullanılır.

Diazepam, benzodiyazepin agonistidir. .Anksiyete ve kas spazmı gibi birçok endikasyonu vardır.

12. Kanabinoidlerle ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır? (Eylül 2016 Orijinal)

A) Anandamid ve 2-araşidonil gliserol, endojen kanabinoid nörotransmitterlerdir.
B) Δ^9-tetrahidrokanabinol santral sinir sisteminde kanabinoid CB1, periferde kanabinoid CB2 reseptörüne bağlanarak etki gösterir.
C) Kanabinoid CB1 reseptörünü uyararak glutamat salımını artırırlar.
D) İştahı artırabilirken, bulantıyı ve intraoküler basıncı azaltabilirler.
E) Kanabinoid CB1 ve CB2 reseptörlerinin uyarılması, hücre içi adenilat siklaz aktivitesini azaltır.

Doğru cevap: C

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Santral sinir sisteminde (SSS) glutamat salınımımı baskılayan, lipid yapıdaki nörotransmitterler ile ilgili olarak aşağıdakilerden hangisi yanlıştır? (Eylül 2016 BENZERİ)

A) Nabilon ve dronabilon ile aynı reseptörü uyarırlar.
B) Emezis oluşturmak için kullanılırlar.
C) Retrograd salınırlar.
D) Hafıza ve öğrenme üzerinde etkileri vardır
E) Reseptörlerini uyararak adenilat siklazı inhibe ederler.

Doğru cevap: B

Farmakolojinin yeni araştırma alanlarından biri olan kannabinoidler ile ilgili genel bir bilgi sorusudur. Daha önce de agonisti ve "antiemetik" endikasyonu sorulmuştu. Şu anda üzerinde yeni araştırmalar devam etmektedir. Varsa yeni reseptörlerin klonlanması, endojen ligandların keşfi ve agonist-antagonistlerin tanımlanması durumunda ortaya çıkabilecek yeni bir endikasyon olursa mutlaka sorulacaktır. Santral sinir sisteminde (SSS) glutamat salınımımı baskılayan, lipid yapıdaki nörotransmitterler, endokanabinoidler olan anandamid ve 2-araşidonil gliseroldür.

Genel bilgi olarak öncelikle KANNABİNOİDLER 3 alt gruba ayrılır:

1. **Fitokanabinoidler:** Hint keneviri/Marijuana/ THC (Tetrahidokannabinol). Esrar olarak da tanımlanırlar.
2. **Sentetik kanabinoid:** Nabilon/Dronabilon. Kannabinoid agonistleridir ve antiemetik olarak kullanılır.
3. **Endokanabinoidler (Anandamid / 2-araşidonilgliserol):** Vücut tarafından yapılan endojen kannabinoidlerdir. Vücutta bazı fizyolojik fonksiyonlara aracılık eden nörotransmiterlerdir.

- **Kanabinoid reseptörleri CB1 ve CB2'dir. CB1 daha çok beyinde CB2 periferdedir. Prekürsörleri araşidonik asittir. Kanabinoid CB1 ve CB2 reseptörlerinin uyarılması hücre içi adenilat siklaz aktivitesini azaltır.**
- Δ9-tetrahidrokanabinol santral sinir sisteminde kanabinoid CB1, periferde kanabinoid CB2 reseptörüne bağlanarak etki gösterir.
- Anandamid / 2-araşidonilgliserol postsinaptik somatodendritik membrandan salgılanır ve presinaptik CB1 reseptörlerine bağlanırlar. Bu özellikleri nedeni ile retrograd salgılandıkları söylenir ve retrograd messanger olarak isimlendirilir. Bu bağlanmanın sonucunda **glutamat ve GABA salıverilmesini inhibe ederler.** Bu nedenle sorunun cevabı olan "C" seçeneği yanlıştır.
- Hafıza ve öğrenme üzerinde etkileri vardır. Marıjuana için kas gevşetici, antikonvülzan ve glokomda artmış göz içi basıncını düşürücü etkileri tanımlanmıştır. Dronabinol antiemetik olarak onaylanmıştır.
- Rimonabant, kannabinoid inverse agonisti / CB1 antagonisti olarak tanımlanır. Sigara bırakma ve obezite tedavisinde denenmiş ancak depresif ve nörolojik yan etkilerinden dolayı tercih edilmemektedir.
- Tetrahidokannabinol psikoaktiftir. Dopaminerjik nöronların disinhibisyonuna neden olur (özellikle GABA nöronların presinaptik inhibisyonu yolula)

Santral Sinir Sistemine Giriş İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **IPSP (inhibitör postsinaptik potansiyel), potasyum ve klor kanalının açılması ile oluşur.**
2. **EPSP (eksitatuvar postsinaptik potansiyel), sodyum ve kalsiyum kanalının açılması, potasyum kanalının kapanması ile oluşur.**
3. **Amin yapılı nörotransmitter...** dopamin, noradrenalin, adrenalin, serotonin, asetilkolin ve histamin
4. **Aşağıdakilerden hangisinin Gs, Gi ve Gq ile kenetli reseptörleri vardır...** Noradrenalin (Alfa1:Gq, Alfa2: Gi, Beta: Gs)
5. **Adrenerjik sistem ACTH ve GnRH'ı artırır. ACTH; kortizolü artırır. GnRH; FSH ve LH' ı artırır.**
6. **Dopaminin SSS'de en fazla bulunduğu bölge...** Nigrostriatal yolak
7. **Kırk yaşında kadın hasta; midye yerken dudaklarında uyuşma ve keçelenme hissediyor. Bir süre sonra nefes darlığı gelişiyor ve bilinci kayboluyor. Hastadaki belirgin respiratuar paralizinin nedeni aşağıdakilerden hangisi olabilir...** Sodyum kanal blokajı (Midye de bulunan tetradotoksin sodyum kanal blokajı yapar)
8. **Hangi nörotransmitterlerin sinaptik etkisini azaltmak için enzimatik aktivite gereklidir...** Asetilkolin ve histamin (Re-uptake ile değil enzimatik yıkım ile etkileri sonlandırılır)
9. **Ghrelin, yemeklerden hemen önce mideden salgılanan ve iştahı arttıran mediyatördür. Nöropeptid Y'de iştahı artırır. Histamin ve serotonin ise iştahı azaltır.**
10. **İntraselüler ortamdaki artışı apopitozis ve nörotoksite ile daha fazla ilişkili olan iyon...** Kalsiyum
11. **Nöron hasarı durumunda; beynin korunmasında olumlu etkisi olan elektrolit...** Magnezyum (kalsiyum kanalını bloke eder)
12. **SSS'de dopaminerjik aktivitenin arttığı durumlarda ne oluşur...** Bağımlılık, Öfori, Psikoz, Emezis
13. **Karsinoid tümörden en yoğun salgılanan madde...** Serotonin
14. **Serotoninin SSS'de en fazla bulunan reseptörü...** 5HT1
15. **Serotoninin en hızlı reseptörü...** 5HT3 (iyon kanalı)
16. **Serotonin, SSS'de en fazla nerede bulunur...** Raphe nükleusu
17. **Serotonin tarafından oluşturulan etkiler...** Anksiyolitik etki, Antidepresan etki, Antiobsesyonel etki,İştahta azalma, Seksüel istekte azalma
18. **Serotonin, prolaktini artırır, GnRH'I azaltır**
20. **Asetilkolinin muskarinik yolaklarının SSS'de yoğun bulunduğu bölge...** Meynert'in nucleus bazalisi
21. **Aşağıdakilerin hangisinde dopamin D2 reseptör yoğun bulunmaz...** Locus sereleus (Bulunan yerler: Kemotrigger bölge, Mezolimbik alan, Ekstrapiramidal sistem, Nigrositrial yolak)
22. **Renshaw hücre nerede bulunur...** Medulla spinalis
23. **Renshaw hücreyi hangi nörotransmitter uyarır...** Asetikolin
24. **Renshaw hücre kim ile kimi inhibe eder ...** Glisin ile alfa motor nöronu inhibe eder.
25. **Renshaw hücre neyi engeller...** Tetanik kasılmaları
26. **Ambulans görevlisi hasta; vardiya usulü çalıştığı için uyku bozukluğu şikayeti ile kliniğe başvuruyor. Bu hastada uyku düzeni için aşağıdakilerden hangisini kullanılması faydalı olabilir...** Tasimelteon (Sirkadiyen ritmin bozulduğu durumlarda, insomnia da kullanılan yeni bir melatonin reseptör agonistidir.)
27. **Melatonin reseptör agonisti olan antidepressan olarak kullanılan ilaç...** Agomelatin
28. **Pirotoksin ve pentilentetrazol, GABA-A reseptöründeki klor kanalını bloke ederler ve epilepsi oluştururlar**
29. **Glisinin nörondan salınımını baskılayarak kas kontraksiyonlarına neden olan madde aşağıdakilerden hangisidir...** Tetanoz toksini
30. **Glisin reseptör agonisti...** Beta alanin ve taurine
31. **Glutamatın otoreseptörü...** Presinaptik mGlu reseptörü (metabotrop glutamate reseptörü)
32. **Glutamatın NMDA reseptörünün ko agonisti olan reseptör...** Glisin B reseptörü
33. **Presinaptik inhibisyon yapabilen otoreseptörler...** 5HT1, Alfa2, Muskarinik 2,4, GABA-B, presinaptik mGlu
34. **Oreksin reseptörlerini inhibe eden insomnia ilaçları...** Almoreksant ve suvoreksant
35. **Karbon monoksit, solubl guanilat siklazı aktive eden gaz yapısındaki nörotransmitterdir.**
36. **Retrograd salınan, depolanmayan, lipid yapıdaki nörotransmitter...** Anandamid (Endokannabinoid)
37. **Kannabinoidler pupil çapını değiştirmez.**
38. **Sigara ve alkol bağımlılığında kullanılan, kannabinoid reseptör ters agonisti ilaç...** Rimonabant
39. **Aşağıdakilerden hangisinin sonucu santral sinir sistemini sadece inhibe eden bir metabolit oluşur..** Glutamik asit dekarboksilasyonu (Glutamattan, GAD (glutamik asit dekarboksilaz) enzimi ile metabolize olur ve GABA (gama amino butirik asit) oluşur. GABA, SSS'de sadece inhibisyon yapar.)

HİPNOSEDATİF İLAÇLAR

1. **Aşağıdakilerden hangisi sedatif hipnotik olarak kullanılmaz?** (Eylül 2011)

A) Meprobamat
B) Fenobarbital
C) Zaleplon
D) Kloralhidrat
E) Felbamat

Doğru cevap: E

Felbamat; glutamat NMDA reseptörlerinin glisin bağlanma yerini bloke eden bir antiepileptiktir. Böylece endojen glisine ait eksitatör etkinliğini azaltır. Parsiyel nöbetlere karşı etkilidir. Hipnotik ve sedative olarak kullanılmaz. Şıklardaki diğer ilaçlar hipnosedatif ilaçlardır.

Fenobarbital bir barbitürattır ve sedatif hipnotik etki oluşturmak amacıyla kullanılır.

Zaleplon atipik benzodiazepin agonistidir. Uykuya dalma problemi olan hastalarda kullanılır.

Kloralhidrat vücutta alkole dönüşerek etki ortaya çıkartan bir sedatif hipnotiktir.

Meprobomat yan etkilerinin fazlalığı nedeniyle kullanımı olmayan bir hipnosedatiftir.

"Hipnosedatif ilaçlar" başlıklı tabloya bakınız.

2. **Aşağıdakilerden hangisi barbitüratların etkilerinden biri değildir?** (Eylül-87) (Nisan-90)

A) Solunum depresyonu
B) Kas gevşemesi
C) Analjezi
D) Sedasyon
E) Karaciğerde mikrozomal enzim indüksiyonu

Doğru cevap: C

Barbitüratlar hipnosedatif ilaç grubundandır. Hipnoz ve sedasyon yaparlar. Analjezik etkileri yoktur. Barbitüratlar analjezinin aksine hiperaljezik etki yapar.

HİPNOSEDATİFLERİN ETKİLERİ

- Santral sinir sisteminde nonselektif depresyondur
- **Genel etkileri:** Hipnoz, Sedasyon, Uyku, Samnolans, Amnezi, Anestezi, Bağımlılık (Psişik & Fiziksel), Kas gevşetici etki, Anksiyolitik etkinlik, Antiepleptik etkinlik, Solunum depresyonu, KVS depresyonu
- Anksiyeteyi azaltmalarına bağlı: Mide asit salınımını inhibe edebilirler (Örnek: Diazepam)
- **Alkol ile etkileri artar:** Çükü alkol hem absorbsiyonlarını arttırır hem de ayrıca santral sinir sistemini ayrıca deprese eder.
- EEG etkileri: Alfa aktivitede azalma & Düşük voltajlı hızlı aktivitede artış gözlenir.
- REM süresinde kısalma gözlenebilir ancak, sayısında artış görülür.

Hipnosedatif ilaçlar			
Benzodiazepinler	**Atipik Benzodiazepinler**	**Barbitüratlar**	**Diğerleri**
• Flurazepam	• Zaleplon	• Fenobarbital	• Kloralhidrat
• Diazepam	• Zolpidem	• Barbital	• Paraldehit
• Klordiazepoksit	• Zolpiklon	• Pentobarbital	• Meprobamat
• Kuazepam	• Eszopiklon	• Allobarbital	• Etomidat
• Klorazepat	• İndiplon	• Butobarbital	• Klometiazol
• Klonazepam		• Siklobarbital	• Propofol
• Klobazam		• Aprobarbital	• Etanol
• Medazepam		• Amobarbital	• Ramelteon
• Halazepam		• Mefobarbital	• Etilklorvinil
• Prazepam		• Sekobarbital	• Bromid
• Alprazolam		• Heksobarbital	• Difenhidramin
• Estazolam		• Tetrabarbital	• Doksilamin
• Lorazepam		• Tiamilal	
• Temazepam		• Tiopental	
• Nitrazepam		• Metoheksital	
• Nordazepam			
• Flunitrazepam			
• Fenazepam			
• Nitrazepam			
• Oksazepam			
• Brotizolam			
• Demoksepam			
• Triazolam			
• Midazolam			

ETKİLER	Benzodiazepin	Barbitürat
Anksiyolitik	+++	+
Kas gevşetici	+++	+
Antikonvülzan	++	+++
Enzim indüksiyonu	-	+
Aktif metabolit oluşumu	+	-
Laringospazm / Öksürük	-	+
Hiperaljezi	-	+
KVS / Solunum depresyonu	+	+++
Terapotik aralık	Daha Geniş	Daha Dar
Uyku paterninin bozulması*	+/-	++
Bağımlılık	+	++
Tolerans	+	++

* Tüm hipnosedatif ilaçlar uykunun REM dönemini ve NREM'in 4. fazını kısaltırlar ve 2. fazı uzatırlar.

3. Benzodiazepin grubu ilaçların kullanılmasıyla aşağıdaki etkilerden hangisinin oluşması <u>en az olasıdır</u>? (Şubat 2018 Orijinal)

A) Antikonvülzan etki **B)** Sedatif etki
C) Çizgili kaslarda rijidite **D)** Hipnotik etki
E) Anterograd amnezi

Doğru cevap: C

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

I. Antikonvülzan etki
II. Sedatif etki
III. Çizgili kaslarda rijidite
IV. Analjezi
V. Anterograd amnezi

Yukarıda yer alan etkilerden hangisi benzodiazepinlerin etkilerinden birisi değildir? (Şubat 2018 BENZERİ)

A) I ve II B) I ve IV
C) III ve IV D) Yalnız IV
E) IV ve V

Doğru cevap: C

Benzodiazepinler hipnosedatif ilaç grubundandır. Daha önce hipnosedatiflerin etki mekanizmaları, endikasyonları ve etkileri TUS'da sorulmuştur. Bu soruda da benzer şekilde etkileri sorgulanmaktadır.

Santral sinir sistemini (SSS) deprese ederek sedasyon oluşturan ve eş zamanlı anksitede azalma yapan ilaçlara genel olarak hipnosedatif ilaçlar denir. Bu grupta benzodiyazepinler ve barbitüratlar bulunur. SSS'ni depreşe ettikleri için antikonvülzan etkiler oluştururlar.

Hipnosedatif ilaçlar SSS'i ve diğer organ sistemlerini (Gastrointestinal sistem, kardiovasküler sistem, solunum sistemi) doz bağımlı deprese ederler.

Çizgili kaslarda gevşeme yaratırlar. Analjezik (ağrı kesici) etkileri yoktur.

Psişik ve fiziksel bağımlılık oluştururlar. Etkilerine tolerans gelişir, yoksunluk semptomları oluşturabilirler.

Benzodiazepinler **anterograd amnezi** oluşturur.

HİPNOSEDATİF İLAÇLARIN ORTAK ÖZELLİKLERİ

- Sedasyon
- Hipnoz
- Anestezi
- Anksiyolitik etkinlik
- Bağımlılık (psişik ve fiziksel)
- Antikonvülzan etki
- Solunum ve dolaşım depresyonu
- Çizgili kas gevşemesi
- Tolerans gelişimi
- Artık etkiler
- KVS depresyonu

Benzodiazepin endikasyonları

- Epilepsi
- Kas spazmları
- Anksiyete
- Anestezi premedikasyonu
- Genel anestezi indüksiyonu
- Alkol yoksunluk sendromu
- Akut mani ve hareket bozuklukları
- Insomnia

4. $GABA_A$ reseptörleriyle ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi <u>yanlıştır</u>? (Eylül 2015 Orijinal)

A) Flumazenil benzodiazepin bağlanma bölgesine bağlanarak zaleplon ve zolpidemin etkisini bloke eder.
B) Reseptör klor kanalı içeren pentamerik yapıda bir moleküldür.
C) Zolpidem ve zaleplon, γ alt birimine bağlanarak etki gösterir.
D) Başlıca α, β, γ gibi farklı alt birimlerden oluşur.
E) α ve γ alt birimleri arasında benzodiazepin bağlanma bölgesi vardır.

Doğru cevap: C

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Hipnosedatif ilaçlarla ilgili olarak aşağıda verilenlerden hangisi <u>yanlıştır</u>? (Eylül 2015 BENZERİ)

A) Benzodiazepinlerin etki gösterebilmesi için ortamda GABA bulunması şarttır.
B) Zaleplon, benzodiazepin reseptörünün parsiyel agonistidir.
C) Zopiklon GABA-A reseptörü üzerinde, α ve γ alt birimleri arasındaki benzodiazepin bağlanma bölgesine bağlanırlar.
D) Barbitüratlar, GABA-A reseptöründeki klor kanalına bağlanırlar.
E) Barbitürat intoksikasyonunda flumazenil faydalıdır.

Doğru cevap: E

Santral sinir sisteminin (SSS) çok önemli bir reseptörü olan GABA-A ile ilgili ancak içinde detay içeren genel bir bilgi sorusudur.

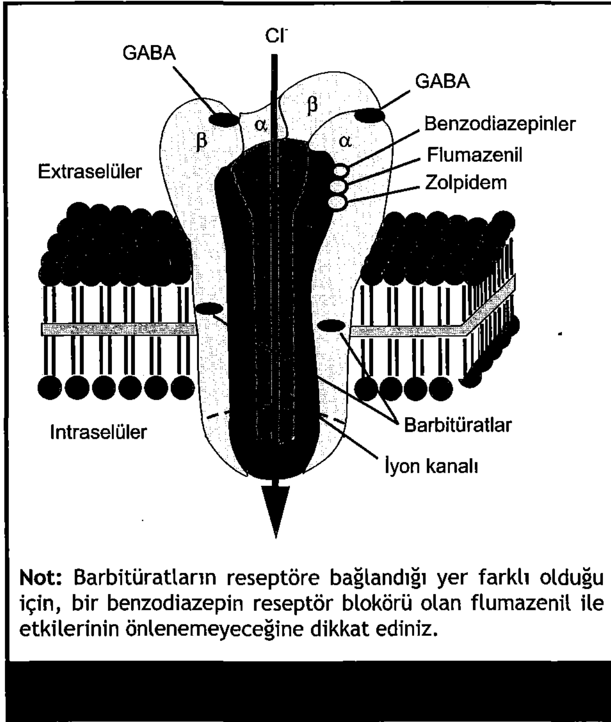
GABA-A reseptörü pentamerik (5 alt ünite) yapıya sahiptir ve 2β, 2α ve 1γ alt ünitelerinden oluşmaktadır. Ortasından da klor kanalı geçmektedir. İnhibitör niteliktedir.

GABA; reseptöründe β subünitine bağlanır.

Hipnosedatifler olan barbitüratlar ve benzodiazepinler GABA-A reseptörü üzerinden etkilerini gösterirler. Benzodiazepinler, GABA'nın kendi reseptörüne bağlanımını artırırlar. Yani benzodiazepinlerin etki gösterebilmesi için ortamda GABA bulunması şarttır. Barbituratlar GABA-A reseptöründe direkt klor kanalına bağlanırlar. GABA'dan bağımsız olarak klor kanallarını açarlar.

Flumazenil benzodiazepin antagonistidir. Hem benzodiazepinlerin hem de zolpidem, zaleplon, zopiklon gibi benzodiazepin reseptörlerinin parsiyel agonisti olan ilaçların etkilerini antagonize eder. Barbitürat intoksikasyonunda ise yararlı değildir.

Benzodiazepinler, flumazenil ve zolpidem, α ve γ alt birimleri arasında bir bölgeye bağlanırlar. Bu nedenle "C" seçeneğinde sunulan "Zolpidem ve zaleplon, γ alt birimine bağlanarak etki gösterir" cümlesi yanlıştır.



Not: Barbitüratların reseptöre bağlandığı yer farklı olduğu için, bir benzodiazepin reseptör blokörü olan flumazenil ile etkilerinin önlenemeyeceğine dikkat ediniz.

5. Benzodiazepinler etkilerini aşağıdaki yollardan hangisiyle gerçekleştirirler? (Eylül-87)

A) Gangliyon blokajı yaparak
B) Enkefalinlerin etkilerini arttırarak
C) GABA'nın etkisini arttırarak
D) İyon pompasını inhibe ederek
E) Depolarizasyon blokajı yaparak

Doğru cevap: C

Benzodiazepinler, barbitüratlar, atipik benzodiazepinler ve flumazenil, GABA-A reseptörü üzerinden etki gösterir.

HİPNOSEDATİFLERİN ETKİ MEKANİZMASI

- GABA-A reseptörü üzerinden hücre içi klor (Cl-) miktarını arttırırlar (= Hiperpolarizasyon)
- Özellikle klor kanalının **açık kalma süresinin** uzatanlar: Barbitüratlardır.
- Özellikle klor kanalının **açılma frekansını** arttıranlar: Benzodiazepinlerdir.

"Benzodiazepinler, atipik benzodiazepinler ve flumazenilin etki mekanizması" başlıklı tabloya bakınız.

6. Benzodiazepinlerin hipnotik etkinliğinin orytaya çıkmasında; <u>en fazla</u> rol oynayan nöromediyatör aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül-91)

A) Noradrenalin **B)** Enkefalin
C) Asetilkolin **D)** Serotonin
E) GABA

Doğru cevap: E

Bir önceki sorunun açıklamasına bakınız...

7. Aşağıdakilerden hangisi diazepamın endikasyonlarından biri <u>değildir</u>? (Nisan-88)

A) Alkol yoksunluk sendromu
B) Status epileptikus
C) Patolojik anksiyete
D) Anestezi premedikasyonu
E) Major depresyon

Doğru cevap: E

Diazepam hipnosedatif ilaç grubu olan benzodiazepinlerden biridir. SSS'de sedasyon ve depresyona neden olur. Major depresyonda kullanılamaz.

Benzodiazepinler, atipik benzodiazepinler ve flumazenilin etki mekanizması

	Benzodiazepin	Atipik Benzodiazepin	Barbitürat	Flumazenil
GABA A Rsp Bağlanma	+ α -γ (gamma) subüniti arasına	+ α -γ (gamma) subüniti arasına	+ İyon kanalı iç yüzü	+ α -γ (gamma) subüniti arasına
İnhibisyonda GABA'nın Rolü	GABA bağımlı etki	GABA bağımlı etki	GABA'dan bağımsız etki	-
	Klor kanalı açılma frekansını arttırır.	Klor kanalı açılma frekansını arttırır.	Klor kanalı açık kalma süresini (period) arttırır.	Bnz reseptör antagonisti

Benzodiazepinlerin kullanım alanları				
	Kullanım yolu	**Klinik kullanım**	**Özellik**	**Yarılanma ömrü (saat)**
Alprazolam	Oral	• **Panik bozukluk** tedavisi • **Akut anksiyete** tedavisi • Agorafobi tedavisi	**Antidepressan** özelliği vardır.	12±2
Klordiazepoksit	Oral , IM, IV	• **Alkol yoksunluk tedavisi** • Deliryum tremens tedavisi	**Anksiyolitik etkisi en uzundur.**	10±3.4
Klonazepam	Oral	• **Epilepsi** profilaksisi • Akut mani tedavisi	Absans ve miyoklonik nöbet tedavisinde kullanılır.	23±5
Klorazepat	Oral	• **Epilepsi** profilaksisi • Anksiyete tedavisi	**Alındığında inaktif olan tek benzodiazepindir** Mide asidinde aktif metabolitine dönüşür.	2.0±0.9
Diazepam	Oral, IM, IV, rektal	• **Status epileptikusta** ilk uygulanacak ilaçlardandır. • **Febril konvülsiyon tedavisi** • **Anksiyete tedavisi** • **Kas gevşetici etki** • Anestezi	Epilepsi profilaksisinde tercih edilmez. Oral biyoyaralanımı %100'dür.	43±13
Estazolam	Oral	• Uyku ilacı		10-24
Flunitrazepam		Klinik kullanımı yoktur. **Bağımlılık yapıcı etkisi en güçlü olandır.**		
Flurazepam	Oral	• Uyku ilacı	**En uzun etki**	74±24
Lorazepam*	Oral, IM, IV	• Preanestezik ilaç • Anksiyete tedavisi •Status epileptikus tedavisi	**Aktif metabolit oluşturmaz.** **Amnezi oluşturur.**	14±5
Midazolam	IV, IM	• Preanestezik ve intra operatif kullanım	**En kısa etki** Anterograd amnezi	1.9±0.6
Oksazepam*	Oral	• Anksiyete tedavisi	**Aktif metabolit oluşturmaz.** **Anksiyolitik etkisi en kısa benzodiazepin**	8.0±2.4
Quazepam	Oral	• Uyku ilacı		39
Temazepam	Oral	• Uyku ilacı		11±6
Triazolam	Oral	• Uyku ilacı	**Kısa etkilidir.** **Deliryum ve psikotik** reaksiyon oluşturur.	2.9±1.0

BENZODİAZEPİN ENDİKASYONLARI

- **Epilepside** (Status epileptikusta intravenöz, Febril konvülziyonda rektal yoldan): Diazepam tercih edilir.
  - o Epilepsi tedavisinde kullanılanlar: Dizepam, Lorazepam, Klonazepam, Klorazepat, Klobazam
- **Kas spazmlarında:** Diazepam (Santral etkili kas gevşeticidir)
- **Anksiyetede**
  - o Kronik anksiyetede: Diazepam, Klorazepat (Uzun etkili oldukları için)
  - o Panik Atakta / Agorafobide (Antideprasan etkisi de olan, Hızlı absorbe olan): Alprazolam tercih edilir.
- **Yavaş absorbe olan:** Temazepam
- **Anestezi premedikasyonunda:** Midazolam & Diazepam tercih edilir.
- **Genel anestezi indüksiyonunda / Kısa süreli cerrahi işlem için:** Midazolam (Kısa etkili)
- **Alkol yoksunluk sendromunda:** Diazepam, Klordiazepoksit (Uzun etkili oldukları için)

- **Akut manide ve hareket bozukluklarında:** Klorazepat
- **İnsomnia tedavisinde:** Temazepam, Estazolam, Flurazepam, Kuazepam, Triazolam
- **Kronik uygulmada aktif metaboliti vücutta biriken:** Flurazepam

8. Aşağıdaki benzodiazepin türevlerinden hangisinin antiepileptik olarak klinik kullanımı vardır? (Eylül 2014 Orijinal)

A) Triazolam
B) Alprazolam
C) Klordiazepoksit
D) Medazepam
E) Klonazepam

Doğru cevap: E

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Benzodiazepinler ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi <u>yanlıştır</u>?** (Eylül 2014 BENZERİ)
>
> A) Triazolam, deliryum ve psikotik reaksiyon oluşturur
> B) Alprazolam, panik bozukluk tedavisinde kullanılır.
> C) Midazolam, anterograd amnezi oluşturur.
> D) Flurazepam, kısa etkilidir.
> E) Klonazepam, antiepileptik olarak kullanılır.
>
> ***Doğru cevap: D***

Epilepsi tedavisinde klinik kullanımı olan temel benzodiazepinler diazepam, lorazepam, klorazepat, nitrazepam, klobazam ve klonazepam'dır.

Alprazolam panik atak'ta tercih edilir.

Triazolam uyku ilacı olarak kullanılır.

Klordiazepoksit alkol yoksunluğu tedavisinde kullanılabilir.

"Benzodiazepinlerin kullanım alanları" başlıklı tabloya bakınız.

9. <u>En uzun</u> etkili barbitürat türevi hipnosedatif ilaç; aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan-91) (Nisan - 95)

A) Tiyobarbital B) Fenobarbital
C) Sekobarbital D) Amobarbital
E) Pentobarbital

Doğru cevap: B

Hipnosedatif ilaçların uzun ve kısa etkili üyelerini bilmek önemlidir. En uzun etkili barbitürat, fenobarbitaldir.

Etki süresine göre hipnosedatifler

	Barbitüratlar	Benzodiazepinler
Uzun Etkili Olan	Fenobarbital	Flurazepam
Kısa Etkili Olan	Metoheksital < Tiyopental	Midazolam < Triazolam

10. Aşağıdaki benzodiazepinlerden hangisi 10-15 dakika sürecek bir cerrahi işlem için genel anestezi oluşturmak amacıyla tek başına kullanılabilir? (Eylül 2008)

A) Midazolam B) Propofol
C) Klordiazepoksit D) Flurazepam
E) Klorazepat

Doğru cevap: A

Soru yapılacak cerrahi sürenin kısalığına işaret ederek, kısa etkili olan benzodiazepin türevini sorgulamaktadır. Midazolam en kısa etkili benzodiazepin türevidir. Sorunun çeldirici şıkkı propofoldür. Ancak propofol bir benzodiazepin türevi değildir.

Klordiazepoksit, klorazepat ve flurazepam uzun etkili benzodiazepin türevleridir ve kısa süreli cerrahi müdahalelerde kullanılmaz. Propofol, yatış gerektirmeyen müdahaleler için kullanılan bir genel anesteziktir.

11. Aşağıdaki benzodiazepin türevi hipnotik ilaçlardan hangisi kullanıldığında sabaha sarkan sedatif etki diğerlerine göre <u>daha az</u> görülür? (Eylül 2009)

A) Diazepam B) Triazolam
C) Flurazepam D) Klorazepat
E) Klordiazepoksit

Doğru cevap: B

Soru dolaylı yoldan, sabaha sarkan etkinin daha az olduğunu söyleyerek, kısa etkili ilacı sormaktadır. Triazolam, midazolamdan sonraki 2. En kısa etkili benzodiazepindir. Ayrıntılı bilgi için bir önceki sorunun açıklamasını inceleyiniz.

12. Aşağıdaki benzodiazepin türevi ilaçlardan etki süresi <u>en kısa</u> olan hangisidir? (Eylül-91) (Eylül-95)

A) Diazepam B) Klorazepat
C) Triazolam D) Nitrazepam
E) Klonazepam

Doğru cevap: C

Şıklarda midazolam yok, 2.en kısa benzodiazepine triazolam'dır. Ayrıntılı bilgi için bir önceki sorunun açıklamasını inceleyiniz.

13. Aşağıdaki benzodiazepin türevlerinden hangisinin etki süresi <u>en kısadır</u>? (Eylül 2015 Orijinal)

A) Alprazolam B) Midazolam
C) Klordiazepoksid D) Diazepam
E) Lorazepam

Doğru cevap: B

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Aşağıdaki benzodiazepin türevlerinden hangisinin etki süresi <u>en uzundur</u>?** (Eylül 2015 BENZERİ)
>
> A) Flurazepam B) Midazolam
> C) Klonazepam D) Klorazepat
> E) Triazolam
>
> ***Doğru cevap: A***

Eski TUS sorularından biri olup, benzodiazepinlerin etki sürelerine göre yapılmış olan sınıflaması bir kez daha sorulmuştur.

Kısa etki süreli benzodiazepinler midazolam ve triazolamdır. Klinikte tercih edilen midazolamdır. Diğer seçeneklerde yer alanlar, aşağıdaki tabloda da belirtildiği gibi uzun ve orta etki süreli olarak kabul edilir.

Benzodiazepinlerin etki sürelerine göre sınıflandırılması

Uzun etkililer	Orta etkililer	Kısa etkililer
• Flurazepam	• Alprazolam	• Midazolam
• Diazepam	• Estazolam	• Triazolam
• Klorazepat	• Lorazepam	
• Klordiazepoksit	• Temazepam	
• Quazepam	• Nitrazepam	
• Medazepam	• Flunitrazepam	
• Halazepam	• Oksazepam	
• Prazepam		

En kısa etkili benzodiazepin midazolam'dır. En uzun etkili olan ise flurazepam'dır.

Midazolam belirgin olarak anterograd amnezi yapar. Midazolam ayrıca hem hipnotik (genel anestezi indüksiyonu) hem de anksiyolitik (anestezi premedikasyonu) olarak kullanılır.

Alprazolam: Panik bozukluklarda ve akut anksiyete tedavisinde kullanılan benzodiazepindir.

Klordiazepoksit: Anksiyolitik etkisi en uzun olan benzodiazepindir. Alkol yoksunluk sendromunda ve sigarayı bırakanlarda görülen anksiyeteyi engellemek için kullanılır.

Diazepam: Uzun etkili bir benzodiazepindir. Antikonvülzan ve entiepileptik etkisi en güçlü olan benzodiazepindir. Status epileptikusda intravenöz olarak kullanılır.

Lorazepam: Aktif metabolit oluşturmaz. Status epileptikusda kullanılır. Belirgin amnezi yapar.

14. Aşağıdaki benzodiazepinlerden hangisi <u>en uzun</u> yarı ömüre sahiptir? (Nisan-99)

A) Alprazolam **B)** Lorazepam
C) Oksazepam **D)** Temazepam
E) Flurazepam

Doğru cevap: E

Ayrıntılı bilgi için bir önceki sorunun açıklamasını inceleyiniz.

15. Aşağıdaki benzodiazepin türevlerinden hangisinin aktif metaboliti yoktur? (Nisan 2017 Orijinal)

A) Klordiazepoksid **B)** Alprazolam
C) Diazepam **D)** Lorazepam
E) Flurazepam

Doğru cevap: D

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Ön ilaç olmayan ve sadece konjugasyon ile metabolize edilen benzodiazepin çifti sırasıyla aşağıdakilerden hangisinde verilmiştir? (Nisan 2017 BENZERİ)

A) Klorazepat - Lorazepam B) Midazolam - Klonozepam
C) Klorazepat - Flurazepat D) Oksazepam - Lorazepam
E) Halazepam - Triazolam

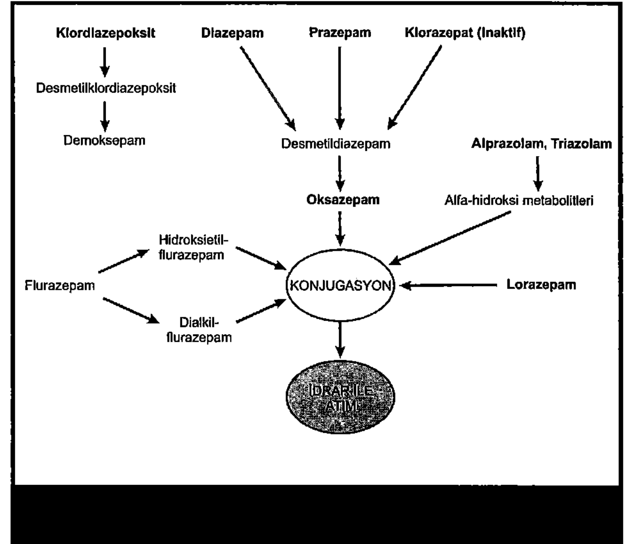
Doğru cevap: D

Benzodiazepinlerin biyotransformasyonu özellik gösterir çünkü birçoğu aktif metabolit üretirken, oksazepam, lorazepam ve kısmen de temazepam aktif metabolit üretmez. Bu farklılık, oksazepam özelinde TUS'da ikinci kere sorulmuştur.

Benzodiazepinlerin birçoğunun hem kendisi aktifdir hem de metaboliti aktifdir. Ön ilaç olan Klorazepat, aktif metabolit üretmeyen ve sadece konjugasyon ile metabolize edilenler ise oksazepam, lorazepam ve kısmen de temazepamdır.

Benzodiazepinlerin biyotransformasyonu

- Benzodiazepinlerin **birçoğu hem kendi aktiftir hem de metabolize olunca aktif metabolit üretirler.**
- Kendisi aktif olup, metabolize olunca aktif metabolit üretmeyenler, sadece konjugasyon ile metabolize edilenler: **Oksazepam, Lorazepam** ve kısmen Temazepam
- Kendi aktif olmayıp, metabolize olunca aktif metabolit üreten (= **Ön ilaç olan**): **Klorozepat**



16. Oral alındığında aktif metaboliti olan desmetildiazepama <u>dönüşmeyen</u> ilaç aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan- 95)

A) Klorazepat **B)** Diazepam
C) Halozepam **D)** Oksazepam
E) Prazepam

Doğru cevap: D

Detaylı bilgi için bir önceki sorunun açıklamasını inceleyiniz.

17. Aşağıdakilerden hangisi GABA-A'yı etkilemez? (Nisan 2009)

A) Diazepam
B) Zolpidem
C) Bromokriptin
D) Zaleplon
E) Pentobarbital

Doğru cevap: C

Diazepam bir benzodiazepindir. Pentobarbital bir barbitürat türevidir. Zolpidem ve zaleplon birer atipik benzodiazepin türevidir. Bromokriptin; dopamin D2 reseptör agonistidir, GABA-A'yı etkilemez.

18. Benzodiazepinlerin etkisini geri çeviren ilaç; aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül-2000)

A) Naloksan **B)** Flumazenil
C) Klordiazepoksid **D)** Fomepizol
E) Midazolam

Doğru cevap: B

Benzodiazepin reseptörlerinin selektif blokörü flumazenildir.

FLUMAZENİL

- Kısa etkilidir, intravenöz yoldan uygulanır
- Yüksek oranda karaciğerde presistemik eliminasyona uğradığı için oral yol tercih edilmez
- Selektif benzodiazepin reseptör kompetitif antagonistidir
- Yan etkileri: Baş dönmesi, Bulantı-kusma, Ajitasyon, Benzodiazepin yoksunluk sendromu

Flumazenil endikasyonları

- Benzodiazepin intoksikasyonu
- Atipik benzodiazepin intoksikasyonu
- Benzodiazepin reseptörünün invers agonistlerinin (Beta-karbolinler) intoksikasyonu
- Hepatik ensefalopati

19. Aşağıdakilerden hangisi benzodiazepin reseptörlerinin spesifik antagonistidir? (Nisan 2005) (Eylül 2006)

A) Klordiazepoksid
B) Flumazenil
C) Klonazepam
D) Lorazepam
E) Klorazepat

Doğru cevap: B

Bir önceki sorunun açıklamasını inceleyiniz.

20. Flumazenil, aşağıdaki ilaçlardan hangisinin etkisini ortadan kaldırmada kullanılır? (Mayıs 2011)

A) Morfin **B)** Etanol
C) Midazolam **D)** Fenobarbital
E) Penisilamin

Doğru cevap: C

Soru toksikoloji ile ilgilidir. Flumazenil bir benzodiazepin selektif reseptör antagonistidir. Dolayısıyla flumazenil kısa etkili bir benzodiazepin türevi olan midazolamın etkilerini ortadan kaldırmak için kullanılabilir.

Morfin intoksikasyonunda naloksan kullanılır.

Penisilamin kurşun şelatörüdür, Wilson hastalık tedavisinde kullanılır.

Fenobarbital bir barbitürat türevidir, antiepileptik olarak kullanılır.

Etanol metanol zehirlenmesinde kullanılır.

21. Aşağıdakilerden hangisi bir benzodiazepin olmamasına karşılık BZ1 (omega1) reseptör agonistidir? (Eylül 2002)

A) Alprazolam **B)** Klorazepat
C) Zolpidem **D)** Flurazepam
E) Klordiazepoksit

Doğru cevap: C

Seçeneklerde benzodiazepin türevi olmayan tek ilaç; zolpidemdir. Zolpidem bir atipik benzodiazepin türevidir. Atipik benzodiazepine türevleri BZ1 (omega1) reseptörlerinin parsiyel agonistidir.

ATİPİK BENZODİAZEPİN TÜREVLERİ

- Ön ilaç olmayan: Zolpidem
- Aldehit dehidrogenaz ile metabolize olan kısa etkili: Zaleplon
- Diğerleri: Eszopiklon, İndiplon

Atipik Benzodiazepinlerin Özellikleri

- Etki süreleri: Kısadır
- Benzodiazepin reseptörüne (= BZ1= Omega1) parsiyel agonist etki gösterirler
- Antikonvülzan etkileri: Yok
- Kas gevşetici etkileri: Yok
- Benzodiazepinlere üstünlükleri: Fizyolojik uykuyu etkilememeleridir
- Endikasyonları: Uyku bozukluğu (İnsomnia tedavisinde kullanılırlar)

22. Panik atak ile acil servise getirilen bir hasta için, kaygı giderici ve sakinleştirici olarak aşağıdakilerden hangisi tercih edilmelidir? (Eylül 2005)

A) Alprazolam **B)** Buspiron
C) Kafein **D)** Baklofen
E) Fenobarbital

Doğru cevap: A

Benzodiazepinler arasında alprazolam panik bozuklukta diğer benzodiazepinlere göre üstündür. Bu soruda buspiron çeldirici şıktır. Soruda acil serviste hızlı etkili soruluyor, oysa buspiron etkisi 1-3 haftada ortaya çıkar. Yaygın anksiyete durumunda kullanılır. Ancak panik atakta etkili değildir.

ANKSİYETE TEDAVİSİ

- **Akut Anksiyete (= Panik Atak) Tedavi Seçeneği**
  - o **Alprazolam:** Hızlı etkili benzodiazepin türevidir, aynı zamanda antidepresan etkilidir
- **Kronik Anksiyete Tedavi Seçenekleri**
  - o **Buspiron:** Yavaş etkilidir. 5-HT1A parsiyel agonistidir. Hipnoz veya sedasyon yapmaz, kas gevşetici etkisi yoktur (Sürücülerde iyi bir tercihtir) Etkisine karşı tolerans gelişmez, alkol ile etkileşmez. Teratojen etkisi yoktur (Gebelerde güvenlidir)
  - o **Antidepresanlar (SSRI, SNRI..):** Geç etkili oldukları için akut anksiyetede başarılı değillerdir. Etkileri 2-3 hafta sonra ortaya çıkar

23. Araç kullanmayı olumsuz etkilemeyen, antikonvülzan etkileri olmayan ve etkisi 1-2 hafta içinde ortaya çıkan anksiyolitik ilaç aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan-2013)

A) Zaleplon
B) Buspiron
C) Diazepam
D) Fenobarbital
E) Suvoreksant

Doğru cevap: B

Buspiron; 5-HT1A parsiyel agonistidir. Etkisi; 1-2 hafta sonra ortaya çıkar. Sedasyona neden olmadığı için sürücülerde tercih edilir. Diğer pekçok anksiyolitik ilacın (hiposedatifler: diazepam, zaleplon, fenobarbital) sedatif etkisi vardır.

Suvoreksant; oreksin reseptör agonsiti olan ve insomnia tedavisinde kullanılan sedatif ilaçtır.

Diazepam benzediazepin, fenobarbital barbitürat, zaleplon ise atipik benzodiazepindir.

24. Aşağıdaki ilaçlardan hangisinin anksiyolitik veya hipnotik – sedatif etkisine $GABA_A$ reseptörleri aracılık etmez? (Ağustos 2017 Orijinal)

A) Alprazolam
B) Klorazepat
C) Pentobarbital
D) Buspiron
E) Zolpidem

Doğru cevap: D

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

5-HT1A parsiyel agonisti olan, sedasyon oluşturmayan ve anksiyolitik olarak kullanılan ilaç aşağıdakilerden hangisidir? (Ağustos 2017 BENZERİ)

A) Fenobarbital
B) Zaleplon
C) Tiopental
D) Buspiron
E) Midazolam

Doğru cevap: D

Farmakolojide çok sık rastladığımız "endikasyon-etki mekanizması" sorusudur. Özellikle de aynı endikasyonda kullanılan farklı etki mekanizmaları olan ilaçlar varsa (anksiyete tedavisinde olduğu gibi) potansiyel soru kaynaklarıdır.

Buspiron, gepiron ve ipsapiron **5-HT1A reseptörlerinde seçici parsiyel agonistlerdir.** Buspiron anksiyete tedavisinde etkilidir. Buspiron benzodiazepinlerin anti-anksiyete özelliklerini taklit eder fakat $GABA_A$ reseptörleri ile etkileşmez ve/veya benzodiazepinlerin sedatif ve antikonvülzan özelliklerini göstermez.

Alprazolam, klorazepat, midazolam benzodiazepin, fenobarbital, tiopental ve pentobarbital ise barbitürat grubu hipnosedatiflerdir ve $GABA_A$ reseptörlerine bağlanarak klor girişini artırırlar ve hiperpolarizasyona neden olurlar. Böylelikle aksiyon potansiyelinin oluşumu inhibe olur. Anksiyolitik, kas gevşetici ya da antikonvülzan amaçlarla kullanılabilirler.

Zolpidem,zaleplon ve **zopiklon,** benzodiazepin parsiyel agonisti olup yine $GABA_A$ reseptörlerine bağlanarak etki oluşturur. Etkileri hızlı başlayıp, çabuk bittiği için uykuya dalma problemi olan hastalarda kullanılırlar.

25. Aşağıdaki ilaçlardan hangisi anksiyolitik etki göstermez? (Nisan 2016 Orijinal Soru)

A) Klordiazepoksit
B) Venlafaksin
C) Buspiron
D) Hidroksizin
E) İsoproterenol

Doğru cevap: E

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

I. Propranolol
II. Diazepam
III. Buspiron

Yukarıdaki ilaçlardan hangisi ya da hangileri anksiyete tedavisinde kullanılır? (Nisan 2016 BENZERİ)

A) Yalnız II
B) I ve II
C) II ve III
D) I,II ve III
E) I ve III

Doğru cevap: D

Santral sinir sisteminin anksiyolitik etkili ilaçları sorgulanmıştır.

Anksiyetede öncelikle SSRI'lar (selektif serotonin re-uptake blokörü), SNRI'lar (serotonin noradrenalin re-uptake blokörü), benzodiazepinler, buspiron ve beta adrenerjik antagonistler (propranolol, nadolol gibi) kullanılır.

Klordiazepoksit ve **diazepam,** benzodiazepinler grubunda yer alır.

Venlafaksin, SNRI (serotonin noradrenalin re-uptake blokörü) grubundan bir ilaçtır.

Buspiron, serotonin 5-HT1A parsiyel agonistidir. Jeneralize anksiyetenin tedavisinde kullanılır.

Hidroksizin, 1.nesil histamin H1 reseptör antagonistidir. H1 reseptör antagonistleri sedatif etkilere sahiptir ve bu nedenle anksiyetede yararlıdır.

İsoproterenol, nonselektif beta reseptör agonistidir. Bradikardi veya kalp bloğunda kardiyak stimülasyon için kullanılabilir.

26. Aşağıdakilerden hangisi anksiyete tedavisinde kullanılmaz? (Eylül 2011)

A) Buspiron
B) Zaleplon
C) Zolpidem
D) Alprazolam
E) Primidon

Doğru cevap: E

Primidon antiepileptik ilaç grubundan bir ilaçtır ve esansiyel tremor tedavisinde faydalıdır. Ancak anksiyolitik etki oluşturmaz. Ayrıntılı bilgi için bir önceki sorunun açıklamasına bakınız.

27. Aşağıdakilerden hangisi anksiyolitiklerin etkisi değildir? (Nisan-88)

A) Çizgili kaslarda gevşeme
B) Sedasyon
C) Konstipasyon
D) Disinhibisyon ve agregasyon
E) Hipotansiyon

Doğru cevap: D

Anksiyolitik ilaçlar SSS'de, disinhibitör değil, inhibitör etki yapar. Diğer etkiler benzodiazepin ve barbitüratlarda izlenebilen etkilerdir. Miyorelaksan ve sedatif etkileri tedavi amacıyla kullanılır.

HİPNOSEDATİFLERİN ETKİLERİ

- Santral sinir sisteminde nonselektif depresyondur
- **Genel etkileri:** Hipnoz, Sedasyon, Uyku, Samnolans, Amnezi, Anestezi, Bağımlılık (Psişik & Fiziksel), Kas gevşetici etki, Anksiyolitik etkinlik, Antiepleptik etkinlik, Solunum depresyonu, KVS depresyonu
- Anksiyeteyi azaltmalarına bağlı: Mide asit salınımını inhibe edebilirler (Örnek: Diazepam)
- **Alkol ile etkileri artar:** Çükü alkol hem absorbsiyonlarını arttırır hem de ayrıca santral sinir sistemini ayrıca deprese eder.
- EEG etkileri: Alfa aktivitede azalma & Düşük voltajlı hızlı aktivitede artış gözlenir.
- REM süresinde kısalma gözlenebilir ancak, sayısında artış görülür.

28. Aşağıdakilerden hangisi deliryum, agresyon ve şiddet gibi santral sinir sistemiyle ilgili ciddi istenmeyen etkilere yol açan bir hipnotiktir? (Eylül 2007)

A) Triazolam
B) Zolpidem
C) Pentobarbütal
D) Flurazepam
E) Fenobarbital

Doğru cevap: A

Bu etkilerinden dolayı triazolam; artık kliniklerde tercih edilmeyen bir ilaçtır.

ÖZELLİKLİ BENZODİAZEPİNLER

- **Uzun etkililer:** Flurazepam, Diazepam, Klordiazepoksit
- **Kısa etkililer:** Midazolam (Dormicum®) < Triazolam (Triazolam hızla inaktive edilir)
- **Santral sinir sisteminde agresyon ve şiddete eğilim oluşturan:** Triazolam
- **Farklı aktif metabolit oluşturmayanlar:** Oksazepam, Lorazepam
- **Faz I reaksiyonları ile metabolize olmayanlar, sadece konjuge edilerek atılanlar, yaşlılarda güvenli olanlar:** Oksazepam, Lorazepam, Temazepam
- **Sadece paranteral yoldan uygulananlar:** Midazolam (Diğerleri oral yoldan kullanılır)
  - o Hem oral hem de paranteral (IM, IV) uygulanabilenler: Diazepam, Klordiazepoksit
  - o Aynı zamanda rektal yoldan da uygulanabilen: Diazepam
- **Suistimal ihtimali yüksek olan, amnezi yapabilen:** Flunitrazepam
- **Antikonvülsan etki selektivitesi yüksek olanlar:** Klonazepam, Nitrazepam, Nordazepam'dır.

29. Benzodiazepinlerin aşağıdaki etkilerinden hangisine karşı tolerans gelişmez? (Eylül 2009)

A) Hipnotik etki
B) Sedatif etki
C) Antiepileptik etki
D) Solunumu deprese edici etki
E) Uykunun dönemleri üzerine etkileri

Doğru cevap: D

Sorulduğu dönemin oldukça zor sorularından biriydi. Benzodiazepinlerin anksiyolitik ve solunum deprese edici etkilerine karşı tolerans gelişmez.

HİPNOSEDATİFLERİN TOLERANS GELİŞMEYEN ETKİLERİ

- **Benzodiazepinlerin tolerans gelişmeyen etkileri:**
  - o Anksiyolitik etki: Bu nedenle uzun süre anksiyete tedavisinde kullanılabilirler.
  - o Solunumu depresyonu: Bu nedenle her zaman doz aşımında bu risk vardır.
- **Barbitüratların tolerans gelişmeyen etkileri:**
  - o Antikonvülzan etki: Bu nedenle uzun süreli epilepsi tedavisinde kullanılabilirler.

Hipnosedatif İlaçlar İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Büyük oranda renal yolla itrah edilen barbitürat...**Apobarbital
2. **Doksan yaşındaki bir hastanın sedasyonunda lorazepam tercih edilmesinin nedeni aşağıdakilerden hangisi olabilir...** Faz I reaksiyonlarına ihtiyacının olmaması (Lorazepam ve oksazepam, diğer benzodiazepinlerden farklı olarak aktif metabolit oluşturmazlar. Sadece faz2 ile (konjugasyon) metabolize edilirler. Faz1 metabolizma reaksiyonlarına ihtiyaç duymazlar. Yaşlılarda karaciğerde faz1 metabolizma reaksiyonların hızı azalır, faz2 metabolizma reaksiyonlarının hızı ise değişmez, bu nedenle yaşlı hastalarda sadece faz2 ile metabolize olan lorazepam ve oksazepam güvenle kullanılabilir.)
3. **Aşağıdakilerden hangisinin santral sinir sistemini inhibe edebilmesi için ortamda GABA nörotransmitteri bulunmalıdır...** Benzodiazepinler
4. **Anksiyolitik etkisi en uzun olan ve alkol yoksunluk tedavisinde kullanılan benzodiazepin...** Klordiazepoksit
5. **Klordiazepoksit, insomniada ve epilepside kullanılmaz.**
6. **Klonazepam, obsesyonda en çok tercih edilen benzodiazepindir.**
7. **Antidepresan etkili benzodiazepin...** Alprazolam
8. **Anksiyetesi ve uykuya dalma problemi olan bir hastada kullanılan hipnosedatif ilaçlardan hangisi ertesi güne sarkan kümülatif ve artık (rezidü) hipnosedatif etkiler oluşturur...** Diazepam (Uzun etkili)
9. **Diazepamın yarı ömrü uzun olmasına karşın etkisi hızlı başlar.**
10. **Benzodiazepinler ve atipik benzodiazepinler GABA-A reseptörü üzerindeki omega-1 reseptörlerine bağlanır. (Yani indrekt bağlanma). Barbitüratlar ise GABA-A reseptörüne direkt bağlanırlar.**
11. **Santral sinir sistemi stimülanlarının (Metilfenidat) barbitürat intoksikasyonunda fataliteyi arttırdığı gösterilmiştir.**
12. **Yenidoğan sarılığının tedavisinde benzodiazepin değil, barbitüratlar kullanılır.**
13. **Porfirialı hastalarda kullanımları kontrendike olan ilaçlar...** Barbitüratlar, Karbamazepin, Griseofulvin
14. **Barbitüratlar, beyin metabolizma hızını azaltırlar. Beyin kan akımında ve oksijen tüketiminde azalma, BOS basıncında azalma yaratırlar.**
15. **Aşağıdaki barbütürat preparatlarından hangisi epileptik fokusları aktive ettiği için cerrahi sırasında epileptik fokusun yerinin tespiti amacıyla kullanılabilir...** Metoheksital (Anestezide kullanılan barbüturatlar EEG'de elektriksel aktiviteyi baskılarlar ve antikonvülzan olarak kullanılabilirler. Bunun istisnası elektriksel aktiviteyi arttıran ve epileptik bölgelerin santral sinir sisteminde lokalizasyonunu sağlamak için kullanılan metoheksitaldir.)
16. **Flumazenil endikasyonları...** **benzodiazepin ve atipik benzodiazepin zehirlenmesi, hepatik ensefalopati**
17. **Atipik benzodiazepinlerin, etkileri hızlı başlayıp çabuk biter ve fizyolojik uykuyu minimal etkilerler, insomnia tedavisinde kullanılırlar.**
18. **Bir atipik benzodiazepin olan Zaleplonun yarılanma ömrü 1-2 saatdir. En kısa etkili barbitürat olan metoheksitalin yarılanma ömrü; 3-5 saatdir. En kısa etkili benzodiazepin olan midazolamın yarılanma ömrü; 1.9±0.6 saatdir.**
19. **En kısa etkili barbitürat, metoheksitaldir, 2. en kısa tiyopentaldir.**
20. **Buspironun; sedatif, hipnotik, antikonvülzan ve kas gevşetici etkisi yoktur, anksiyolitik olarak kullanılır, akut tablolarda etkisizdir, etkisi geç başlar, gebelikde güvenlidir.**

ALKOL

1. **Aşağıdaki ilaçlardan hangisi alkolizm tedavisinde kullanılan ve NMDA reseptörleri üzerinde zayıf antagonistik etkisi olan bir GABA reseptör agonistidir?** (Eylül 2016 Orijinal)

A) Naltrekson
B) Disülfiram
C) Akamprosat
D) Rimonabant
E) Baklofen

Doğru cevap: C

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Aşağıdakilerden hangisi alkolizm tedavisinde kullanılan akamprosatın etki mekanizmasını en iyi açıklar? (Eylül 2016 BENZERİ)

A) GABA reseptör agonizması, NMDA reseptör antagonizması
B) Aldehid dehidrogenaz inhibisyonu
C) Alkol dehidrogenaz aktivasyonu
D) Opioid reseptör antagonizması
E) Nikotinerjik reseptör parsiyel agonizması

Doğru cevap: A

Santral Sinir Sistemi

Alkolizm tedavisinde farklı etki mekanizmaları ile çeşitli ilaçlar kullanılmaktadır. Yine farmakolojide sık karşılaştığımız "Etki mekanizması – Endikasyon" sorularından bir tanesi. Bunun yanı sıra NMDA antagonistlerinin de farklı endikasyonlarda kullanılan heterojen bir grup ilaçtan oluştuğuna (aşağıdaki tabloyu inceleyerek) dikkat ediniz. NMDA antagonistlerinden diğerleri daha önceki sınavlarda da endikasyonları ile sorulmuştu. Akamprosat bu konuda kesinlikle bilinmesi gereken ilaçtır.

Naltrekson alkol bağımlılık tedavisinde kullanılan nonselektif kompetitif opioid reseptör antagonistidir.

Disülfiram alkol bağımlılık tedavisinde kullanılan aldehid dehidrogenaz inhibitörüdür. Asetaldehit birikimine yol açar.

Akamprosat, NMDA (N-metil D-aspartat) glutamat reseptörlerinin antagonistidir. GABA-A reseptör agonistidir. Alkolizm tedavisinde kullanılır.

Baklofen GABA-B reseptör agonistidir. Ciddi spastisiteler (Serebral palsi,MS gibi), alkol bağımlılığı tedavisinde ve migrende kullanımı vardır

Rimonabant, kannabinoid inverse agonisti / CB1 antagonisti olarak tanımlanır. Sigara bırakma ve obezite tedavisinde denenmiş ancak depresif ve nörolojik yan etkilerinden dolayı tercih edilmemektedir

Vareniklin, nikotin bağımlılık tedavisinde kullanılan nikotinerjik reseptör parsiyel agonistidir.

NMDA reseptör antagonistleri

- Magnezyum
- Fensiklidin
- Dizosilpin
- Ketamin
- Biperiden
- Riluzol
- İdrosilamid
- Memantin
- Felbamat
- Valproik asit
- Metadon
- Dekstrometorfan
- Akamprosat

2. Etanol karaciğer'de aşağıdaki organellerin hangisinde yıkılır? (Nisan-92)

A) Lizozom
B) Granüllü endoplazmik retikulum
C) Peroksizom
D) Mitokondri
E) Golgi

Doğru cevap: D

Alkol dehidrogenaz ve aldehit dehidrogenaz enzimleri sırasıyla sitozol ve mitokondride bulunan enzim sistemleridir. Bunlar alkolün metabolizmasından sorumludur.

3. Etanol bağımlılığı tedavisinde kullanılan disülfiramin etki mekanizmasıyla ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi doğrudur? (Nisan 2016 Orijinal)

A) Alkol dehidrogenaz aktivitesini artırarak alkolün hızla metabolize olmasını sağlar.
B) Aldehit dehidrogenaz aktivitesini artırarak alkolün hızla atılmasını sağlar.
C) Etanolün asetik asite dönüşümünü hızlandırarak toksisitesini azaltır.
D) Alkol dehidrogenazı inhibe ederek asetaldehit oluşma hızını azaltır.
E) Aldehit dehidrogenazı inhibe ederek asetik asit oluşma hızını azaltır.

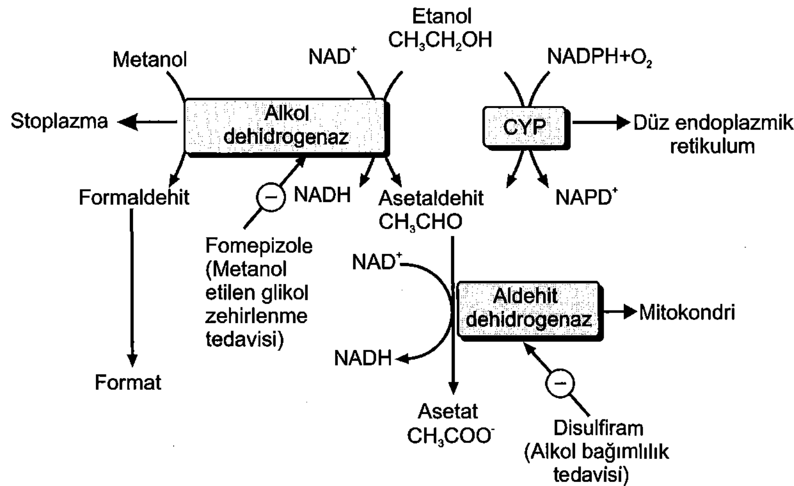
Doğru cevap: E

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Alkol bağımlılığı tedavisinde kullanılan ilaçlarla ilgili verilen aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır? (Nisan 2016 BENZERİ)

A) Naltrekson, nonselektif kompetitif opioid reseptör antagonistidir.
B) Akamprosat, NMDA reseptörünü antagonize eder.
C) Topiramat, sodyum kanal blokajı yapar.
D) Disülfiram, alkol dehidrogenazı aktive ederek asetaldehit miktarını artırır.
E) Disülfiram, aldehit dehidrogenazı inhibe ederek asetik asit oluşma hızını azaltır.

Doğru cevap: D



Alkol metabolizması ve bunu inhibe eden ilaçlar

Alkolün metabolik yolaklarından birini inhibe eden ve alkol bağımlılığı tedavisinde bu amaçla kullanılan ilacın etki mekanizması sorulmuştur.

Disülfiram, alkol bağımlılığı tedavisinde disulfiram oral yolla kullanılır. Asetaldehit miktarını artırır ve buna bağlı bulantı, kusma, baş dönmesi, flushing ve baş ağrısı oluşturur. Ancak bunu alkol dehidrogenazı aktive ederek değil, aldehit dehidrogenazı inhibe ederek yapar. Aldehit dehidrogenaz inhibe olunca asetik asit oluşumu da azalır.

"Alkol metabolizması ve bunu inhibe eden ilaçlar" başlıklı şekile bakınız.

Alkol Bağımlılık Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

Disülfiram	Aldehit dehidrogenaz inhibitörü	• Asetaldehit birikimine bağlı bulantı, kusma, baş dönmesi, flushing ve baş ağrısı oluşur. • Klorpropamid, tolbutamid, metronidazol, griseofulvin, sefotetan, sefoperazon, sefamandol, moksalaktam, griseofulvin, kloralhidrat ve trimetoprim alkolle birlikte alınınca **disülfiram benzeri reaksiyon** oluştururlar.
Naltrekson	Nonselektif kompetitif opiyat reseptör antagonisti	
Akomprosat	NMDA reseptör antagonisti, GABA-A agonisti	
Topiramat	Antiepileptik-çoklu mekanizma	

4. **Alkol ile asetaldehid sendromuna yol açmayan ilaç; aşağıdakilerden hangisidir?** (Nisan-98)

A) Asetil salisilik asit
B) Sefalosporin
C) Metronidazol
D) Disülfiram
E) Klorpropamid

Doğru cevap: A

Alkol metabolizmasında kullanılan aldehit dehidrogenaz enzimini inhibe eden ilaçlar kişide alkol alımı sırasında asetaldehit birikmesine (disülfiram benzeri reaksiyona) neden olur. Bunu yapan ilaçların alkoliklerde kullanılmaması önerilir. Asetil salisilik asit disulfiram benzeri reaksiyona neden olmaz.

Asetaldehid Sendromuna Yol Açan Ajanlar

- **Oral antidiyabetikler** (Klorpropamid)
- **Sefalosporinler (Sefaperazon)**
- **Metronidazol**
- **Disülfiram**
- Kloralhidrat
- Antikoagülanlar
- Prokarbazin
- Griseofulvin
- Paraldehid
- Mepakrin
- **Varfarin**

5. Kırkbeş yaşındaki erkek hasta akşam yemeği sırasında alkol aldıktan bir saat sonra ani başlayan karın krampları, baş dönmesi, bulantı, yüz kızarması ve sıcak basması şikayetleriyle acil servise getiriliyor. Öyküsünden son 4 gündür diş enfeksiyonu nedeniyle adını hatırlamadığı bir antibiyotik kullandığı öğreniliyor. Fizik muayenede kan basıncı 80/40 mmHg ve nabızı 140/dk bulunuyor.

Bu duruma yol açan en olası ilaç aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül 2013 Orjinal)

A) Amoksisilin **B)** Klindamisin
C) Klaritromisin **D)** Metronidazol
E) Tetrasiklin

Doğru cevap: D

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Elli yaşındaki bayan hasta akşam yemeği sırasında alkol aldıktan iki saat sonra şiddetli baş ağrısı, baş dönmesi, bulantı, kusma ve sıcak basması şikayetleriyle acil servise getirilyor. Hastanın alınan anamnezinden son 1 aydır diyabetes mellitus nedeniyle ismini bilmediği bir ilaç kullandığını söylüyor. Hastanın yapılan fizik muayenesinde kan basıncı 85/45 mmHg ve nabızı 135/dk bulunuyor.

Bu duruma yol açan en olası ilaç aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül 2013 BENZERİ)

A) Tolbutamid B) Rosiglitazon
C) Metformin D) Eksenatid
E) Akarboz

Doğru cevap: A

Soru alkol metabolizması sırasında oluşan disülfüram reaksiyonunu tarif etmektedir.

Anahtar kelimeler; alkol kullanımı ve takip eden bulantı, baş dönmesi ve karın ağrısıdır. Metronidazol, trimetoprim, sefotetan, sefoperazon, sefamandol, moksolaktam ve griseofulvin (antibiyotikler), klorpropamid ve tolbutamid (antidiyabetik ilaçlar) gibi ilaçların alkolle birlikte tüketilmesi disülfiram benzeri reaksiyona neden olur. Disülfiram reaksiyonunda aldehit dehidrogenaz enzim inhibisyonuna bağlı kanda asetaldehit birikir. Asetaldehit birikimine bağlı bulantı, kusma, baş dönmesi, flushing ve baş ağrısı oluşur. Alkol bağımlılığı tedavisinde disulfiram kullanılır.

"Alkol metabolizması ve bunu inhibe eden ilaçlar" başlıklı şekile bakınız.

6. **Metanol zehirlenmesinde rol oynayan metabolit; aşağıdakilerden hangisidir?** (Nisan 2008)

A) Asetaldehit
B) Glutaraldehit
C) Etilen glikol
D) Asetik asit
E) Formaldehit

Doğru cevap: E

Metanol zehirlnemesinde rol oynayan metabolitler formaldehit ve formik asitdir.

METANOL (= Metil Alkol)

Metabolize Eden Enzim: Alkol dehidrogenaz

- Alkol dehidrogeneaz genetik polimorfizmi bulunan kişiler: Ruslar, Çinliler
- Bu nedenle alkol bu kişilerde hızlı metabolize olur.

Metabolitleri: Formaldehit, Formik asit (toksik olan)

Formik Asidin Yan Etkileri

- Hiperemik optik disk gözlenir (Gangliyon hücre hasarı): Körlük (Kar fırtınası görüş tipiktir)
- **Pankreatite bağlı:** Karın ağrısı
- Metabolik asidoz

Metanol İntoksikasyon Tedavisi

- **Amaç:** Toksik metabolitlerin üretimini kısıtlamak ve körlüğü engellemektir.
- **Fomepizol:** Alkol dehidrogenaz inhibitörüdür.
  - Aynı zamanda etilenglikol zehirlenmesinde de kullanılır.
- **Etanol** kullanılmasının nedenleri
  - Alkol dehidrogenezın etanole olan affinitesi daha fazladır o Ayrıca CYP2E1 akut etanol alımı ile inhibe olur
  - Böylelikle metanol'ün toksik metaboliti olan formaldehite dönüşme oranı azalır.
- **Dializ**
  - Bu maddeler plazma proteinlerine düşük oranda bağlandığı için dializ faydalıdır.

7. **Retinal gangliyon hücreleri üzerine toksik etkisi ile körlüğe neden olabilen madde aşağıdakilerden hangisidir?** (Eylül 99)

A) Etil alkol
B) Metil alkol
C) Streptomisin
D) Kinidin
E) Sülfonamid

Doğru cevap: B

Kronik alkoliklerde sıklıkla rastlanan ve geç farkedilen metanol (metil alkol) zehirlenmesinde en önemli ilk semptom; kar fırtınası içinde olmak gibi tarif edilen, görme bozukluğudur. Bazı vakalarda nefeste veya idrarda formaldehid kokusu bulunabilir. Bradikardi, uzamış koma, nöbetler ve dirençli asidoz gelişmesi kötü prognoza işarettir.

8. **Aşağıdakilerden hangisi metanol veya etilen glikol zehirlenmelerinde antidot olarak kullanılır?** (Nisan 2009)

A) Flumazenil
B) Fomepizol
C) Letrozol
D) Anastrozol
E) Leuprolid

Doğru cevap: B

Metanol ve etilen glikol zehirlenmesinde alkol dehidrogenaz enzim inhibitörü fomepizol kullanılır. Bu sayede toksik metabolitlerin (formaldehit, formik asit) oluşması engellenir.

ALKOLİZM TEDAVİSİ

Akut alkol yoksunluk sendromunda

- o Tiamin + Glukoz
- o Diazepam/Klordiazepoksit/Lorazepam (düşük hepatik fonksiyonda)

Akut metanol veya etilen glikol zehirlenmesinde

- o Fome,pizol + Etanol

Alkol bıraktırma tedavisinde

- o Disülfiram (Antabus®) (Aldehitdehidrogenaz inhibitörüdür)

Alkol bağımlılık tedavisinde

- o Opioid reseptör antagonistleri
  - Naltrekson
  - Nalmefen: Daha uzun etkili, daha yüksek biyoyararlanım, daha az hepatotoksite
- o Alkol alımını kısıtlayan ilaçlar
  - Akamprosat (NMDA antagonisti, GABA- A aktivatörü), Ondansetron (5-HT_3 blokörü), Topiramat (Antiepileptik)

Alkol ilişkili davranışların inhibisyonu için

Rimonabant (Kanabinoid reseptör antagonistidir) kullanılır.

9.

I. Formik asit
II. Oksalik asit
III. Glikolik asit

Etilen glikol zehirlenmesinde, etilen glikolün yıkımı sonucu aşırı miktarda oluşan ve metabolik asidoza yol açarak böbrek yetmezliğine neden olabilen kimyasal maddeler yukarıdakilerden hangileridir? (Nisan 2017 Orijinal)

A) Yalnız I
B) Yalnız II
C) Yalnız III
D) I ve III
E) II ve III

Doğru cevap: E

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

I. Etanol-Asetik asit
II. Metanol-Formik asid
III. Etilen glikol - Glikolik ve Oksalik asit

Yukarıda gösterilen zehirlenme etkeni maddeler ve oluşturdukları toksik metabolit eşleştirmelerinden hangileri doğrudur? (Nisan 2017 BENZERİ)

A) I ve III
B) Yalnız II
C) II ve III
D) I, II ve III
E) I ve II

Doğru cevap: D

Zehirlenmeler başlığı altında sorulabilecek sorular arasında antidotların adı ya da toksik metabolitler vardır. Bu kez etilen glikol zehirlenmesinde ortaya çıkan toksik metabolitlerin adı sorulmuştur.

Etilen glikol ve metanol, toksik organik asidler üreten önemli alkollerdir. Metanol zehirlenmesinde formik asid, etilen glikol zehirlenmesinde oksalik asit ve glikolik asit açığa çıkar. Ciddi metabolik asidoza yol açarlar. Formik asid koma ve körlüğe neden olurken, oksalik asit ve glikolik asit böbrek yetmezliğine neden olur.

Etilen glikol ve metanolün toksik metabolitlerine metabolize olması alkol dehidrogenez inhibisyonu ile bloke edilebilir. Etanol de etkili bir antidot olabilir.

Asetik asit ise etanolün metabolitidir.

Alkol İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Etanolün etki mekanizmaları; GABA salınım artışı, GABA-A reseptör dansitesinde artış, NMDA inhibisyonu, Dopamin salınımında artış, nukleus accumbens uyarımı, Kannabinoid reseptör aktivitesinde artış.**
2. **Alkolün Etkileri...** SSS'de sedasyon, koma, solunum depresyonu, dopamin salınımında artış, tiamin eksikliğine bağlı Wernike korsakoff sendromu, myokard kontraktilitesini baskılanma, uterin düz kaslarda gevşeme, folik asid eksikliğine bağlı anemi, hipoglisemi,yoğun alkol kullanımı tersinir hipertansiyonun en sık nedenidir.
3. **Kronik alkolizm nedeniyle, karaciğer fonksiyonları bozulmuş hastada, alkol alınımı kesilmiş ve takiben hastada, uykusuzluk, anksiyete, halusinasyonlarla ve delirium tremens ile karakterize alkol yoksunluk sendromu başlamıştır. Bu hastada alkol yoksunluğunda hangi ilaç tercih edilir...** Lorazepam (Alkol yoksunluk sendromunda diazepam, klordiazepoksit, lorazepam ve tiamin kullanılır. Sorudaki önemli nokta hastanın karaciğer fonksiyonlarının bozulmuş olmasıdır. Böyle bir hasta da karaciğeri fazla yormayan sadece faz2 ile metabolize olan lorazepam tercih edilir.)
4. **Disülfiram benzeri reaksiyon oluşturan ilaçlar...** Sülfonilüreler (klorpropamid, tolbutamid..), Sefalosporinler (sefotetan, sefoperazon, moksolaktam...), Metronidazol, Griseofulvin, Kloralhidrat, Trimetoprim
5. **Disülfiram, asetik asit oluşumunu azaltır.**
6. **Çin ve Japon ırklarında genetik polimorfizm nedeniyle ADH (alkol dehidrogenaz) aktivitesi artarsa ve aldehit dehidrogenaz 2 (ALDH2) aktivitesi azalırsa, asetaldehit birikimine bağlı alkolden tiksinme hissi oluşur ve alkolizm daha az görülür**
7. **Etanol, CYP 2E1 metabolize edilir.**
8. **Etanol, 0 derece kinetikle elimine olur.**
9. **Alkol dehidrogenaz aktivitesi azaldığında, alkolizm riski artar**
10. **Alkol dehidrogenaz kofaktör olarak nikotinadenin dinükleotid'i (NAD +) kullanır**
11. **Fazla miktarda alkol tüketildiğinde, nikotinadenin dinükleotid'i (NAD +) eksikliğine bağlı, alkol dehidrogenaz satüre olur ve devre dışı kalır, devreye sitokrom P450 enzim sistemi sistemi devreye girer. Sitokrom P450 enzimi kofaktör olarak nikotin adenin dinükleotidfosfat (NADPH) kullanır.**
12. **Akut alkol (etanol) zehirlenmesinin tedavisinde aşağıdakilerden hangisi kullanılmaz...** Fomepizol infüzyonu (Fomepizol, etanol zehirlenmesinde değil, sahte içkilerde zehirlenmeden sorumlu, metanol zehirlenmesinin tedavisinde kullanılır.)
13. **Metanol zehirlenmesinde disülfiram kullanılmaz, çünkü aldehit dehidrogenazı inhibe ederek formaldehit biriktirir ve körlüğe neden olur.**
14. **Metanol zehirlenmesinin tipik bulguları...** görme bozukluğu (kar fırtınası içinde kalmış gibi görme), epileptik nöbetler, dirençli asidoz, nefeste formaldehit kokusu, bradikardi ve uzamış bir koma'dır.

KAS GEVŞETİCİLER

1. **Spinal ve supraspinal lezyonlara bağlı gelişen kas spastisitelerinde kullanılabilen ve α-2 adrenerjik reseptör agonisti olan kas gevşetici ilaç aşağıdakilerden hangisidir?** (Nisan 2015 Orijinal)

   A) Tiyokolşikozid
   B) Riluzol
   C) Baklofen
   D) Tizanidin
   E) İdrosilamid

Doğru cevap: D

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Aşağıdaki kas gevşeticilerden hangisinin kullanımı sırasında ağız kuruluğu, sedasyon, depresyon, hipotansif etkilerde artış, renin sekresyonunda azalma gibi etkiler oluşabilir? (Nisan 2015 BENZERİ)

A) Botulinum toksini B) Dantrolen
C) Klonidin D) İdrosilamid
E) Baklofen

Doğru cevap: C

Sorunun amacı, kas gevşetici ilaçların etki mekanizmalarının açıklanabilmesidir. Kas gevşetici ilaçları, etki şekline, etkili olduğu reseptör lokalizasyonuna göre santral ya da periferik etkili olarak sınıflamak mümkündür. Soruda da bu mekanizma irdelenmiştir.

Tizanidin ve klonidin α-2 adrenerjik reseptör agonisti olan kas gevşetici ilaçlardır ve bu nedenle doğru seçenektir.

Tiyokolşikozid analjezik ve antiinflamatuar özellikleri de olabilen bir kas gevşeticidir ve asıl etkisini GABA-A ve glisin reseptör antagonisti olarak gösterir. Kas gevşetici etkilerini supraspinal düzeyde düzenleyici kompleks mekanizmalarla göstermektedir.

Riluzol Glutamat NMDA reseptör antagonistidir.

Baklofen GABA-B reseptör agonistidir ve spinal düzeyde etkinlik gösterir.

İdrosilamid, riluzol gibi ALS tedavisinde kullanılmak üzere geliştirilmiş yeni bir ilaçtır. Santral sinir siteminde glutamerjik transmisyonu inhibe ettiği düşünülmektedir.

2. **Aşağıdaki çizgili kas gevşetici ilaçlardan hangisinin primer etki yeri; santral sinir sistemidir?** (Nisan - 2010)

   A) Süksinilkolin **B)** Dantrolen
   C) Baklofen **D)** Atraküryum
   E) Panküronyum

Doğru cevap: C

Seçenekler içinda santral etkili olan tek kas gevşetici baklofendir. Detaylı bilgi için bir önceki sorunun açıklamasını inceleyiniz.

3. **Aşağıdakilerden hangisi anal fissür ve alt özefagus sfinkteri ile ilişkili spazmların, blefarospazmın, strabismusun ve oromandibular distonilerin tedavisinde kullanılır?** (Nisan 2009)

   A) Dantrolen **B)** Botulinum toksini
   C) Baklofen **D)** Klonazepam
   E) Tizanidin

Doğru cevap: B

TUS'da kas gevşeticiler etki mekanizması ya da özel kullanım endikasyonları ile çoğu kez karşımıza çıkmaktadır. **Lokal enjeksiyon ile tedavi edilebilen durumlarda botulinum toksini tercih edilir. Botulinum toksini sistemik olarak kullanılmaz.**

Botulinum toksini ;füzyon proteinlerini (sinaptobrevin vb.) yıkarak asetilkolin salınımını baskılar. Lokal etkiyle serebral palside, akalazyada, anal fissür tedavisinde, oftalmolojide, aksiller hiperhidroziste ve spastik nörojenik mesane tedavisinde kullanılır. Etkisi 2-6 ay sürer.

4. **Aşağıdakilerden hangisi lokal etkisi nedeniyle şaşılık ve fasiyal spazm durumlarında kullanılır?** (Nisan 2003)

   A) Simetidin **B)** Fizostigmin
   C) Botulinum toksini **D)** Neostigmin
   E) Ambenonyum

Doğru cevap: C

Detaylı bilgi için bir önceki sorunun açıklamasını inceleyiniz.

5. **Oral yoldan alınan, GABA türevi olan santral etki gösteren kas gevşetici ilaç; aşağıdakilerden hangisidir?** (Nisan - 95)

   A) Dantrolen **B)** Diazepam
   C) Karizopradol **D)** Meprobomat
   E) Baklofen

Doğru cevap: E

Baklofen; GABA türevidir. Santral etkilidir. GABA-B agonistidir.

6. **Veküronyum ve roküronyum gibi steroid yapısındaki nöromusküler blokerlere bağlanarak bu ilaçların serbest plazma konsantrasyonunu azaltan ve nöromusküler blokajı geri döndüren ilaç aşağıdakilerden hangisidir?** (Eylül 2016 Orijinal)

   A) Flumazenil **B)** Neostigmin
   C) Sugammadeks **D)** Pralidoksim
   E) Baklofen

Doğru cevap: C

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Gama-siklodekstrin aşağıdaki nöromusküler blokaj ilaçlardan hangisinin kan seviyesini azaltarak, etkisini geri döndürür? (Eylül 2016 BENZERİ)

A) Süksünilkolin B) Kürar
C) Veküronyum D) Atraküryum
E) Doksaküryum

Doğru cevap: C

Zehirlenme durumlarında ya da artmış ilaç etkisini geri döndürmek için kullanılan ilaçlar (antagonistler, antidotlar vb) hayat kurtaran ilaçlar olduğundan farmakolojinin önemli bir başlığıdır. Bu soruda da kompetetif nöromüsküler blokör olan bir grup ilacın (kürar grubu) etkisini geri döndüren ilaç sorulmuştur, ancak soru kökünde cevaba ait çok önemli bir özellik vurgulanmıştır ki o da, ilaç etkisini geri döndürmekle kalmayıp ilgili ilaçların serbest plazma konsantrasyonunu azaltması beklenmektedir.

Ders notlarımızda nöromüsküler blokörlerin etkilerini geri çevirmek için kullanılan ilaçlar aşağıdaki şekilde sunulmuştur.

Nöromusküler blokörlerin etkilerini geri çevirmek için kullanılan ilaçlar

- Kompetetif blokaja bağlı nöromusküler blokajı ve solunum depresyonunu düzeltmek için: **Edrofonyum, Neostigmin, Pridostigmin** kullanılır. Oluşabilecek muskarinik etkileri ortadan kaldırmak için anti-muskarinik ilaç da verilir.
- Roküronyum, pankuronyum veküronyum'un şelasyon ile tedavisinde: **Sugammadeks** (Gama-siklodekstrin)
- Plazmada **atipik psödokolinesterazı** bulunan kişilerde suksinilkolin ve mivakuryum nöromuskuler blokaj etkisini çevirmek için; **taze tam kan** kullanılır.

Seçeneklere göz atacak olursak;

Flumazenil, benzodiazepin reseptör antagonistidir ve benzodiazepin etkisini geri çevirir.

Neostigmin, asetilkolinesteraz inhibitörüdür. ACh'yi parçalayan kolinesteraz enzimini inhibe etmekte ve böylece sinaptik kavşakta ACh düzeyini arttırarak, kompetetif blokörleri (veküronyum ve roküronyum gibi) reseptörlerden kovup yeniden çizgili kaslarda kasılma etkisi ortaya çıkarmaktadır. Nöromusküler blokajı geri döndüren ilaç olarak bakacak olursak neostigmin doğrudur ancak nöromusküler blokerlere bağlanarak bu ilaçların serbest plazma konsantrasyonunu azaltmazlar, hatta artırabilirler.

Sugammadeks, veküronyum ve roküronyum için spesifik bir şelasyon tedavisidir. Veküronyum ve roküronyumu bağladığı için kan konsantrasyonunu düşürür. Doğal olarak ilaç etkisini de geri çevirir. Sorunun doğru cevabıdır.

Pralidoksim, irreversibl etkili antikolinesterazlar (organofosfatlı insektisitler, tabun, soman vb) ile olan zehirlenmelerde kullanılan kolinestraz reaktivatörüdür.

Baklofen, GABA-B agonisti olan santral kas gevşeticidir.

7. Direkt kasa etki eden kas gevşetici aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül - 87)

A) Süksinilkolin **B)** Dantrolen
C) Skopolamin **D)** Roküronyum
E) Pankuronyum

Doğru cevap: B

Dandrolen direkt olarak kasa etkili olan ve ryanodine reseptörlerini bloke eden kas gevşetici ilaçdır.

PERİFERİK ETKİLİ KAS GEVŞETİCİLER

- **Sarkoplazmik retikulumdaki kalsiyum kanalını (= Riyanodin reseptörlerini) bloke ederler:** Dantrolen, Riyanodin
- Özel endikasyonları: Malign hipertermi, Nöroleptik malign sendrom
- Dikkat: Riyanodin; dantrolen gibi riyanodin reseptörlerini **bloke** eden bir maddedir.

ÇİZGİLİ KASLARDA KALSİYUM KOTROLÜ

- Kalsiyumun depolandığı organel: Endoplazmik retikulum (ER) (Sarkoplazmik retikulum)
- ER'de sitoplazmaya kalsiyum sekresyonunu sağlayan: **Riyanodin**
  - o İnhibitörü: Dantrolen, riyanodin
- Sitoplazmadan ER'ye kalsiyumu geri taşıyan: **SERCA**
  - o İnhibitörü: Tapsigargin, Fosfolamban

* SERCA: SarkoplazmikEndoplamik Retikulun Ca ATPaz

8. Aşağıdakilerden hangisi sarkoplazmik retikulumda bulunan kalsiyum kanallarını bloke eder? (Nisan 2008)

A) Digoksin **B)** Amilorid
C) Propranolol **D)** Verapamil
E) Riyanodin

Doğru cevap: E

Etki mekanizması ile ilgili zor bir soru gibi görünse de diğer seçeneklerden gidilerek kolayca yapılabilecek bir sorudur. Burada riyanodinin hem kanalın adı hem de kanal blokörünün adı olduğunu hatırlamak gerekiyordu.

9. Primer etki yeri santral değil; çizgili kas düzeyinde olan ilaç aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan - 89) (Nisan - 90)

A) Diazepam **B)** Fenobarbital
C) Baklofen **D)** Dantrolen
E) Baklofen

Doğru cevap: D

Bir önceki sorunun açıklamasına bakınız.

10. Kasta kürar benzeri nöromusküler blokaj yapan ilaç; aşağıdakilerden hangisi arttırır? (Eylül - 88)

A) Kloramfenikol **B)** Tetrasiklin
C) Gentamisin **D)** Penisilin
E) Nistatin

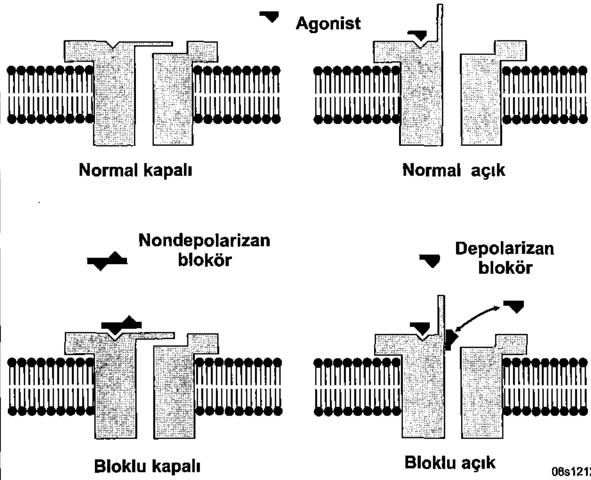
Doğru cevap: C

Kürar; bir nöromusküler blokördür. Çizgili kas-sinir kavşağındaki nikotinik reseptörleri (musküler tip) bloke eder. Aminoglikozidler (gentamisin) nöromusküler blokayı arttırır.

"Nöromusküler Blokörlerin Etki Mekanizması" başlıklı şekile bakınız.

- Sinir-kas kavşağıda nikotinik reseptörler bulunur. Nikotinik reseptörler sodyum (Na^+) kanalı ile kenetlidir. Bir agonist ile (Asetilkolin) ile uyarıldıklarında hücre içine sodyum girişi artar, hücre depolarize olur ve kas kasılır.
- **Nondepolarizan blokörler:** Nikotinik reseptörün aktif bölgesini uyarmadan bloke ederler. Sodyum girişi artmaz, hücre uyarılmaz ve kas gevşek halde kalır.
- **Depolarizan blokörler:** Nikotinik reseptörün aktif bölgesini bloke ederler. Bloke edince reseptörü uyarırlar.

  Hücre, şiddetli bir şekilde uyarılınca kısa bir süre sonra gevşer.



Nöromusküler blokörlerin etki mekanizması

11. **Küranın çizgili kaslara etkisi hangi mekanizma ile oluşur?** (Nisan - 91)

    A) ACh presinaptik inhibisyonu
    B) Reseptör uyarılması
    C) Kolin esteraz inhibisyonu
    D) Postsinaptik ACh reseptör blokajı
    E) Postsinaptik membrana Mg+2'un girişinin engellenmesi

Doğru cevap: D

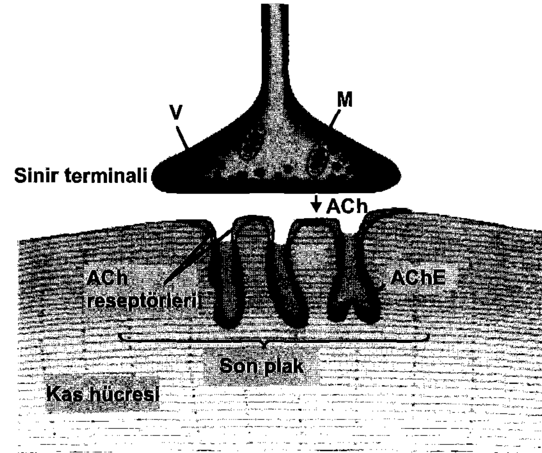
Kürar; bir nöromusküler blokördür. Çizgili kas-sinir kavşağındaki, asetilkolinin nikotinik reseptörlerini (musküler tip) bloke eder.

AVCI ZEHİRİ KÜRAR

- Strychnos toxifera bitkisinin yapraklarında doğal olarak bulunur.
- Güney Amerika yerlileri; kurbanlarını öldrmek için oklarının ucuna bu bitkinin yapraklarını sürüyorlardı.
- Kasları gevşediği için yere yığılan kurban; bir süre sonra diyafram paralizisine bağlı ölüyordu.dop

- Günümüzde kürar derivesi ilaçlar (nondepolarizan nöromusküler blokörler); istemli kas hareketleri ortadan kaldırmak için genel anestezi alan hastalara uygulanmaktadır.

- Nöromusküler kavşakta görevli nörotransmiter: **Astilkolin**'dir
- Nöromusküler kavşakta bulunan reseptör: Müsküler tip **nikotinik** reseptör (**Nm**)'dir. o Nöronal tip nikotinik (**Nn**) reseptör: Otonomik gangliyonlarda bulunur
  - o Muskarinik (**M**) reseptör: Parasempatik hedef dokuda bulunur
- Nöromusküler blokörler: Nm'yi bloke eder



ACh: Asetilkolin, AChE: Asetilkolinesteraz, V: Vezükül, M: Mitokondri

Nöromusküler Blokörlerin Etki Mekanizması

12. **Malign hipertermide kasları gevşetmek için tercih edilen ilaç; aşağıdakilerden hangisidir?** (Nisan - 92)

    A) Dantrolen **B)** Süksinilkolin
    C) Baklofen **D)** Fenelzin
    E) Atropin

Doğru cevap: A

Malign hipertermide tercih edilen kas gevşetici; datrolen'dir.

MALİGN HİPERTERMİ

- **Patofizyoloji:** L-tipi riyanodin reseptörlerinde mutasyona bağlı sürekli hücre içine kalsiyum salınımı gerçekleşir. Otozomal dominant kalıtım gösterebilen konjenital miyopatiler ile ilişkili olabilir.
- **Etiyolojide suçlanan ilaçlar:** Halotan, Süksinilkolin
- **Mortalite:** ≈%60
- **Klinik:** Hipertermi, çizgili kaslarda kasılama, respiratuvar asidoz, metabolik asidoz, Taşikardi

Malign Hipertermi Tedavisi

- Etiyolojiye yönelik: Anestezi sonlandırılmalıdır
- Respiratuar asidoza yönelik: Hiperventilasyon sağlanmalıdır
- Metabolik asidoza yönelik: Sodyum bikarbonat kullanılabilir
- Hipertermiye yönelik: Eksternal soğutma ve intravenöz soğuk serum fizyolojik uygulanabilir
- Aritmi tedavisinde: Prokainamid kullanılabilir
- Miyoglobinüri için: Serum fizyolojik + Furosemid verilebilir
- Kas gevşetici olarak: Datrolen sodyum tercih edillir

13. Aşağıdakilerden hangisi malign hipertermi tedavisinde yararlı olabilir? (Nisan - 2000)

A) Progabid
B) Tizanidin
C) Baklofen
D) Glisin
E) Dantrolen

Doğru cevap: E

Ayrıntılı bilgi için bir önceki sorunun açıklamasını inceleyiniz.

14. Aşağıdakilerden hangisi depolarizan kas gevşeticidir? (Nisan - 96)

A) Gallamin
B) Pankuronyum
C) Atraküroyum
D) Veküronyum
E) Süksinilkolin

Doğru cevap: E

Depolarizan (non-kompeptitif) kas gevşetici süksinilkolindir. Diğer tüm seçenekler; nondepolarizan (kompetitif) kas gevşetici ilaçlardır.

SÜKSİNİLKOLİN (ACh-ACh)

- Çok kısa ve çok çabuk etkili kas gevşeticidir
  - o Bu nedenle sık enjeksiyonu gerekir. Hızlı etkili olduğu için acil durumlarda tercih edilir (Örnek: Acil entübasyon için özellikle çocuklarda larinks kasları gevşetmede tercih edilir)
- Kolinerjik etkilidir. Çünkü yapısı iki asetilkolin'den oluşmaktadır
  - o Depolarizasyon ile otonomik gangliyonları da bloke edebilir
  - o Muskarinik reseptörleri uyarıp bradiaritmiye neden olabilir (Tedavide: Atropin kullanılır)
- Hafif derecede histamin liberizasyonuna neden olabilir
- **Gevşeme öncesi kısa bir süre kaslarda kasılma oluşturabilir. Buna bağlı;**
  - o Malign hipertermi indüksiyonu
  - o Masseter spazmı, Kas ağrıları
  - o Rabdomiyolize bağlı: Hiperkalemi (aritmi nedeni olabilir), Miyoglobinüri
  - o İntragastrik basınçta artışa bağlı: Reflü
  - o Ekstraoküler kaslarda kasılmaya bağlı: Göz içi basınçta artış (Ön kamaranın açık olduğu göz travmalarında kontrendike) gözlenebilir.
- Acil entübasyon gereken durumların haricinde, 8 yaşın altında kullanılmamalıdır.
- **Önce bradikardi sonra taşikardi**ye neden olur
- **Metaboizma:** Plazmada bulunan psödokolinesteraz ile yıkılır
  - o Bu nedenle atipik psödokolinesteraz aktivitesi olanda uzamış etki (= Uzamış apne) görülür. Bu durum; aynı nedenle mivaküryum kullanımında da gözlenebilir.

15. Suksinilkolinin etkilerinin uzaması (süksinilkolin apnesi) aşağıdaki mekanizmalardan hangisi ile oluşur? (Eylül 2006)

A) Anafilaktik reaksiyon
B) Plazma kolinesteraz eksikliği
C) Akut tolerans
D) İlacın hızlı hidrolizi
E) Aktif radikal oluşumu

Doğru cevap: B

Süksinil kolin plazma psödokolinesterazı tarafından parçalanır. Bazı bireylerde bulunan atipik psödokolinesteraz Süksinil kolini yavaş parçalar. Bu enzime sahip kişilerde (kişi heterozigot veya homozigot olabilir) Süksinil kolinin oluşturduğu apne ilaç kesildikten sonra da devam eder.

PSÖDOKOLİNESTERAZ

- Enzimin bulunduğu yer: Plazma
- Bu enzim ile yıkılan ilaçların yarı ömrü hızla metabolize oldukları için genellikle: Kısadır
- Bu enzim ile yıkılan ilaçlar
  - o **Asetilkolin** (Nörotransmitter)
  - o **Atropin** (Antimuskarinik parasempatolitik ilaç)
  - o **Skopolamin** (Hareket hastalığı tedavisinde kullanılan parasempatolitik)
  - o **Mivaküryum** (Kısa etkili nondepolarizan kas gevşetici)
  - o **Süksinilkolin** (Kısa etkili depolarizan kas gevşetici)
  - o **Ester yapıdaki lokal anestezikler** (Ester yapıdaki lokal anesteziklerin yarı ömrü amid yapıda olanlardan daha kısadır)
  - o **Remifentanil** (Kısa etkili opioid analjezik)

16. Süksinilkolin apnesi olan hastalarda eksik olan aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül - 90)

A) MAO-A
B) Psödokolinesteraz
C) COMT
D) MAO-B
E) Asetilkolin reseptörü

Doğru cevap: B

Bir önceki sorunun açıklamasını inceleyiniz.

17. Pseudokolinesteraz enzim eksikliğinde aşağıdakilerden hangisi görülebilir? (Nisan - 93)

A) Senkop
B) Koma
C) Aplastik anemi
D) Asetaldehit sendromu
E) Operasyondan sonra apne nöbetinin uzaması

Doğru cevap: E

Bir önceki sorunun açıklamasını inceleyiniz.

18. Nöromusküler blokaj yapan ajanlardan kalpte muskarinik reseptörleri etkilemeyen aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül - 2000)

A) Tubokürarin B) Panküronyum
C) Roküronyum D) Gallamin
E) Süksinilkolin

Doğru cevap: A

Nöromusküler blokör ilaçların istenmeyen iki önemli yan etkisi muskarinik reseptör blokajı ve histamin deşarjıdır. Muskarinik reseptör blokajı (= vagolitik etki) kişide taşikardiye neden olur. Histamin deşarjı bronkokonstriksiyon ve hipotansiyona neden olur.

Aşağıdaki şekilde de görüldüğü gibi tübokürarin histamine salınımına yol açar ama muskarinik reseptörleri etkilemez.

"Soru 18" başlıklı tabloya bakınız.

19. Aşağıdaki nöromusküler blokörlerden hangisinin ana eliminasyon yolu; karaciğer veya böbrek değildir? (Eylül 2002)

A) Mivakuryum B) Metakürin
C) Doksakuryum D) Pankuronyum
E) Gallamin

Doğru cevap: A

Mivaküryum; psödokolinesteraz ile yıkılır. Karaciğer ve böbrek yetmezliğinde kullanılabilir. Kısa etkilidir.

NÖROMUSKÜLER BLOKÖRLERİN (NMB) METABOLİZMASI

- **Spontan yıkılanlar** (= Hoffman reaksiyonu ile yıkılanlar)
  - Örnekler: Atraküryum, Sis-atraküryum
  - Organ yetmezliklerinde iyi tercihtirler
  - Epilepsiye neden olabilen metabolitleri: **Laudanozin**'dir. Bu metabolit; sis-atrakuryum'da daha azdır.
- **Psödokolinesteraz ile yıkılanlar**
  - Örnekler: Mivaküryum (Nondepalarizan NMB), Süksinilkolin (Depolarizan NMB)
  - Genetik polimorfizm nedeniyle atipik psödokolinesteraz aktivitesi olanlarda uzamış apneye neden olabilenlerdir.

    Plazmada bulunan bir enzim tarafından hızla parçalandıkları için etki süreleri kısa olanlardır.

"Soru 19" başlıklı tabloya bakınız.

20. Aşağıdakilerden hangisinde nöromusküler kavşaktaki blokör etki en çabuk başlar? (Nisan - 2000)

A) Metakuryum B) Atrakuryum
C) Doksakuryum D) Pankuronyum
E) Rokuronyum

Doğru cevap: E

En hızlı etkili nondepolarizan nöromüsküler blokör; roküronyum'dur. Roküronyum'dan çok daha hızlı etkili olan depolarizan nöromusküler blokör ise süksinilkolin'dir.

"Soru 20" başlıklı tabloya bakınız.

21. Aşağıdaki nöromusküler bloke edici ilaçlardan hangisinin otonomik gangliyonları stimüle edici etkisi de olabilir? (Nisan - 2003)

A) Atraküryum B) Gallamin
C) Süksinilkolin D) Veküronyum
E) Tubokürarin

Doğru cevap: C

Bu soruda 'stimüle edici etki' ifadesine dikkat etmek gerekir. Soruda dolaylı yoldan depolarizan blokör sorulmaktadır.

"Soru 18" başlıklı tabloya bakınız.

22. Aşağıdaki nöromusküler blokörlerden hangisi vagolitik etkilidir? (Eylül - 2003)

A) Cis-atraküryum
B) Pipeküronyum
C) Panküronyum
D) Doksaküryum
E) Atraküryum

Doğru cevap: C

Panküronyum, roküronyum ve gallamin, antimuskarinik (vagolitik) etkili olan nöromusküler blokörlerdir.

ANTİMUSKARİNİK ETKİ GÖSTEREN NÖROMUSKÜLER BLOKÖRLER

- Klinik: Vagolitik etki sonucu taşikardi geliştirirler. İskemik kalp hastalığı olanda tercih edilmemelidirler. Parasempatolitik (vagolitik) etkilere neden olurlar. Bu nedenle dar açılı glokomda, benign prostat hiperplazisinde ve ileusta sıkıntı oluşturabilirler.
- Roküronyum (hafif derecede antimuskarinik etki)
- Panküronyum (orta derecede antimuskarinik etki)
- Gallamin (yüksek derece antimuskarinik etki)

23. Aşağıdaki nöromusküler bloke edici ilaçlardan hangisinin orta şiddette histamin salıverici etkisi vardır? (Nisan - 2005)

A) Cisatraküryum B) Roküronyum
C) Doksaküryum D) Gallamin
E) Tubokürarin

Doğru cevap: E

HİSTAMİN LİBERE EDEN NÖROMUSKÜLER BLOKÖRLER

- Klinik: Histamin salınımına bağlı vazodilatasyon sonucu flushing, hipotansiyon, ve bronkokonstriksiyona neden olabilirler
  - Antihistaminik ilaçlar hipotansif etkilerini geri çevirir

Soru 18			
	Otonomik gangliyonlara etki	Kardiyak muskarinik reseptörlere etki	Histamin salınımı
İsokinolin deriveleri			
Atraküryum	Yok	Yok	Hafif
Doksaküryum	Yok	Yok	Yok
Metokürin	Zayıf blokör	Yok	Hafif
Mivaküryum	Yok	Yok	Orta
Tübokürarin	**Zayıf blokör**	Yok	**Orta**
Steroid deriveleri			
Panküronyum	Yok	Orta derecede blokör	**Yok**
Pipeküronyum	Yok	Yok	**Yok**
Roküronyum	Yok	Hafif blokaj	**Yok**
Rapaküronyum			**Yok**
Veküronyum	Yok	Yok	**Yok**
Diğer ilaçlar			
Gallamin	Yok	**Kuvvetli blokör**	Yok
Süksinilkolin	**stimülasyon**	stimülasyon	Hafif

- o Astımlı veya KOAH'lı hastalarda tercih edilmemelidirler
- Örnekler (hi**STAM**in): **S**üksinilkolin, **T**ubokürarin, **A**traküryum, **M**etakürin, **M**ivaküryum

24. Çizgili kas gevşetici ilaçların farmakolojik etkinlikleri ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi <u>yanlıştır</u>? (Eylül - 2008)

A) Diazepam, GABA nın etkinliğini artırır
B) Baklofen, GABA-B reseptörlerini uyarır
C) Dantrolen, GABA-A reseptörlerini uyarır
D) Tubakürarin, nikotinik reseptörleri bloke eder
E) Süksinilkolin, nikotinik reseptörleri uyarır

Doğru cevap: C

Soru kas gevşeticilerin mekanizmalarını sorgulamaktadır. Burada D ve E şıkları çeldirme amacıyla yan yana konmuştur. Nikotinik reseptörlerin aşırı uyarılması (depolarizan blokör) da bloke edilmesi (nondepolarizan blokör)de kas felcine neden olmaktadır. Bu yönlerine göre kas gevşeticiler depolarizan ve non - depolarizan olarak iki ana gruba ayrılırlar.

Dantrolen, riyanodin reseptörlerini (sarkoplazmik reti-kulumda bulunan kalsiyum kanalları) bloke eden direkt kasa etkili bir kas gevşeticidir.

Diazepam, bir benzodiazepin türevidir. Hipnosedasyonun yanı sıra antikonvülzan ve kas gevşetici olarak da kullanılmaktadır. Benzodiazepinler etkilerini GABA reseptörlerini uyararak gösterirler.

Baklofen, GABA-B reseptör agonisti olan bir santral etkili kas gevşeticidir.

Tubokürarin, nikotinik reseptörleri bloke eden nöromusküler bölgeye etkili bir kas gevşeticidir.

Süksinil kolin, depolarizan kas gevşeticidir. Yani nikotinik reseptörleri uyararak kas felcine neden olur.

Kas Gevşeticiler İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Tiokolşikozid, GABA-A agonisti santral kas gevşeticidir.**
2. **Botulinum toksininin endikasyonları...** Şaşılık, Aksiller hiperhidrozis, Akalazya, Vajinusmus, Aksiller hiperhidrozis (Kontrendikasyon: Myastenia gravis)
3. **ALS tedavisinde üst ve alt motor nöron hasarını önlemek için kullanılan NMDA reseptör antagonisti ilaçlar riluzol ve idrosilamiddir.**
4. **Riluzol, ALS'de kullanılır ve nöreproteksiyon oluşturur.**
5. **Riluzol ALS'de ömrü en fazla 2-3 ay uzatır.**
6. **Klonidin ve tizanidin, adrenerjik otoreseptör olan alfa 2 reseptörlerini uyaran kas gevşeticilerdir. Sempatolitik etki gösterirler ve hipotansiyon yaparlar.**
7. **Tizanidin (alfa2 reseptör agonisti) ve baklofen (GABA-B agonisti) kas gevşeticiler; multipl skleroz ve omurilik hasarına bağlı spastisite tedavisinde kullanılır**
8. **Nusinersen, SMA (spinal muskuler atrofi) tedavisinde intratekal yolla kullanılan bir ilaçdır. Antisense oligonukleotiddir. SMN (survival motor nöron) protein üretimini artırır.**
9. **Antikolinesteraz ilaçlar (neostigmin...) ile nöromusküler blokaj etkisi artan, fasikülasyona yol açan NMB...**Süksinilkolin
10. **Antikolinesteraz ilaçlar (neostigmin...) ile nöromusküler blokaj etkisi geri çevrilen, fasikülasyona yol açmayan NMB...**Non depolarizan NMB (Kürar)

Soru 19

Spontan	Psödokolinesteraz	Böbrek	Karaciğer	Böbrek + Kc
• Atraküryum	• Süksinilkolin • Mivaküryum	• Gallamin (%100) • Tübokürarin • Doksaküryum • Metoküin • Panküronyum (%80)	• Veküronyum • Roküronyum • Rapaküronyum	• Pipeküronyum

Soru 20

	Kimyasal sınıflandırma	Etki süresine etki mekanizmasına göre sınıflandırılması	Etkinin başlama süresi (dakika)	Etki süresi (dakika)	Atılım yolu	Tubokürarine göre rölatif potens
Süksinilkolin	DCE	Çok kısa etkili, depolarizan	**0.8-1.4**	6-11	Psödokoli-nesteraz	**0,4**
D-Tubukurarin	CBI	Uzun etkili, kompetetif	6	80	Karaciğer ve böbrek (%40)	1
Metokurin	BIQ	Uzun etkili, kompetetif	4	110	Böbrek	4
Atrakuryum	BIQ	Orta etkili, kompetetif	3	45	Hoffman eliminasyon (non enzimatik	1,5
Cisatrakuryum	BIQ	Orta etkili, kompetetif	2-8	45-90	Hoffman eliminasyon (çoğunlukla) ve böbrek	
Doksakuryum	BIQ	Uzun etkili, kompetetif	4-8	**120**	Böbrek	6
Mivakuryum	BIQ	Kısa etkili, depolarizan	2-3	15-21	Psödokoli-nesteraz	4
Pankuronyum	AS	Uzun etkili, kompetetif	3-4	85-100	Karaciğer ve böbrek (%80)	6
Pipekuronyum	AS	Uzun etkili, kompetetif	3-6	30-90	Karaciğer ve böbrek	6
Rokuronyum	AS	Orta etkili, kompetetif	**0.9-1.7**	36-73	Karaciğer	**0,8**
Vekuronyum	AS	Orta etkili, kompetetif	2-3	40-45	Karaciğer (%80) ve böbrek	6
Gantakuryum	MOCF	Çok kısa etkili, kompetetif	1-2	**5-10**	Sistein adduksiyonu, ester hidrolizi	

AS: aminosteroid, **BIQ:** benzilizokilonin, **CBI (doğal alkaloid):** Sikilik benzilizokilonin, **DCE:** dikolinester, **MOCF:** asimetrik karma amonyum klorofumarat

11. **Kürar verilen de ilk bloke olan kas...** Perioküler kas (en son diyafragma bloke olur). Süksinilkolinde ise tam tersidir ve önce solunum kasları felç olur.

12. **Histamin salınımına az yol açan, kardiyak stabilitesi iyi olan NMB...** Veküronyum

13. **Panküronyum, rokuronyum antimuskarinik etkilidir ve BPH, ileus, iskemik kalp hastalığında kullanılmazlar.**

14. **Aşağıdaki kas gevşetivcilerden hangisinin hipotansif etkisi difenhidramin ile tamamen geri dödürülebilir...** Mivakuryum (Nöromusküler blokörlerin hipotansiyon yapmasının nedeni gangliyon blokajı veya histamin liberizasyonu olabilir. Gangliyon blokajı ile hipotansiyon yapanlar: Tübokürarin, Metakurin'dir. Histamin liberizasyonunu arttıranlar: Tübokurarin, Metokurin, Mivakuryum, Atrakuryum'dur. Tübukurarin ve Metakurin'in hipotansif etkisinin tamamı bir antihistaminik olan difenhidraminle geri dönmez, ancak Mivakuryum ve Atrakuryum'unki döner.)

15. **Genel anestezi altında sağ hemikolektomi operasyonu yapılan 60 yaşındaki erkek hastanın reanimasyonu için neostigmin kullanılıyor. Aşağıdaki kas gevşeticilerden hangisinin etkisini geri döndürürken; bradikardi gelişimini engellemek için hastaya ayrıca atropin vermeye gerek yoktur...** Rokuronyum (Neostigmin; periferik etkili antikolinesterazdır. Nöromusküler kavşakta asetilkolin biriktirir. Artan asetilkolin; nikotinik reseptörleri (Nm) uyararak kas gücünün geri gelmesini sağlar. Ancak artan asetilkolin muskarinik (M) reseptörleri de uyarıp bradikardiye neden olabilir. Bunu engellemek için hastaya antimuskarinik ilaç (atropin) vermek gerekir. Panküronyum ve roküronyum antimuskarinik etkili nöromusküler blokörler oldukları için; bu amaçla atropin kullanmaya gerek yoktur.)

16. **Aşağıdaki ilaçlardan hangisi asetilkolin'in her iki çeşit reseptörünü de bloke eder...** Rokuronyum (Asetilkolinin 2 tane reseptörü vardır. (Nikotinik ve muskarinik). NMB'lerin etki mekanizması, çizgili kasta asetilkolinin nikotinik reseptörlerini bloke etmekdir. Rokuronyum, pankuronyum ve gallamin ise ayrıca asetilkolinin kardiyak muskarinik reseptörleride bloke eder.)

17. **Hangi NMB'ler her iki tip nikotinik reseptörü de bloke eder...**Tübokürarin, metokürin (Nikotinik reseptörün 2 alt tipi vardır: nöronal ve musküler. Tüm NMB'ler çizgili kastaki musküler tip nikotinik reseptörü bloke eder, tübokürarin ve metokürin otonomik ganglionlarda bulunan nöronal tip nikotinik reseptörüde bloke ederler.)

18. **Operatif dönemde kullanılan hangi nöromusküler blokör, hastada hipotansiyon, bronkokonstruksiyon ve sekresyonlarda artışa neden olur...** Tubokürarin (Soru bize dolaylı olarak histamin salan NMB'ü soruyor. Hipotansiyon, bronkokonstruksiyon ve sekresyonlarda artış histaminin etkileridir. Histamin salan NMB'ler Tübokürarin ve metokürindir.)

19. **Multi organ yetmezliği olan 62 yaşında erkek hastada; solunum düzensizleştiği için mekanik ventilasyona geçiliyor. Bu hastada spontan solunumu durdurmak için kullanılabilecek en uygun nöromusküler blokör aşağıdakilerden hangisidir...** Atrakuryum (spontan olarak Hoffmann eliminasyonuna uğrar)

20. **En kısa etkili NMB...** Gantaküryum

21. **En kısa etki NMB...** Gantakuryum<Süksinilkolin< Mivaküryum

22. **En uzun etki...** Doksakuryum>Metokurin>Pankur onyum

23. **Etki başlama süresi ve potens...** Süksinilkolin<Roküronyum

24. **Şaşılık cerrahisi geçirecek 10 yaşındaki çocuğa indüksiyonda inhalasyon anestezikleri veriliyor ve entübasyon için süksinilkolin kullanılıyor. Entübasyon amacıyla çenesi açılmak istendiğinde spazm geliştiği gözleniyor. Bu hastada, bundan sonra aşağıdakilerden hangisinin gelişebileceği düşünülerek tedbir alınmalıdır...**Malign hipertermi

25. **Plazmada atipik psödokolinesterazı bulunan kişilerde suksinilkolin ve mivakuryumun nöromusküler blokaj etkisini çevirmek için ne yapılır...** Akraba olmayandan alınan taze tam kan kullanılır.

26. **Aşağıdakilerden hangisi acil entübasyon gereken durumlarda kullanılan, gastrik reflüye neden olabilen depolarizan kas gevşetici ilaçtır...** Süksinilkolin (Süksinilkolin, intraabdominal basıncı artırması sonucunda intragastrik basıncı yükseltir. Obez, tok karnına anesteziye alınan ve diyabetik gastroparezisi olan hastalarda, reflüye ve aspirasyona neden olabilir.)

27. **Süksinilkolin, intraoküler basıncı artırdığı için göz ameliyatlarında kullanılmaz.**

28. **Yandaş hastalığı olmayan 30 yaşındaki erkek hastaya kısa süreli bir girişim için genel anestezi uygulanıyor. Anestezi indüksiyonunda 100 mg süksinilkolin verilerek entübasyon yapılıyor. Cerrahi sonrası dönemde hasta da, kas güçsüzlüğünün devam ettiği gözleniyor. Bu hastada aşağıdaki enzimlerden hangisinin eksik olabileceği düşünülmelidir...** Butirilkolinesteraz (psödokolinesteraz)

ANTİPSİKOTİK İLAÇLAR

1. Aşağıdaki antipsikotik ilaçlardan hangisinin; ekstrapiramidal yan etkisi en azdır? (Eylül-98, Mayıs 2011)

A) Haloperidol **B)** Klorpromazin
C) Flufenazin **D)** Tiotiksen
E) Klozapin

Doğru cevap: E

Soru, etkisi dopaminden çok serotonin reseptörleri üzerinden daha belirgin olan ve ekstrapiramidal yan etkisi daha az olan atipik antipsikotiğin kim olduğunu sorgulamaktadır. Seçeneklerdeki tek atipik antipsikotik klozapindir.

Haloperidol, klorpromazin, flufenazin ve tiotiksen ekstrapiramidal yan etkileri fazla olan tipik antipsikotiklerdir.

Antipsikotik ilaçlar

Tipik Antipsikotikler (= Nöroleptikler)	Atipik Antipsikotikler
▪ Fenotiyazinler o Klorpromazin o Perfenazin o Trifluoperazin o Flufenazin ▪ Diğer Tipikler o Molindon o Loksapin o Haloperidol	▪ Klozapin ▪ Olanzapin ▪ Risperidon ▪ Kuetiapin ▪ Aripiprazol ▪ Sertindol ▪ Ziprasidon ▪ Paliperidon ▪ İloperidon ▪ Asenapin ▪ Zotepin ▪ Melperon ▪ Zotepin ▪ Blonanserin ▪ Asenapin ▪ Lurasidon ▪ Cariprazin

Antipsikotik ilaçların özellikleri

Tipik (Klasik) Antipsikotikler	Atipik Antipsikotikler
Dopamin 2 (D2) reseptör blokajı	5-HT2A reseptör blokajı / 5-HT1A parsiyel agonistik etki
Pozitif semptomlara etkinlik	Negatif semptomlara etkinlik
Antiemetik etki yüksek (D2 reseptör blokajına bağlı)	Antiemetik etki düşük
Nöroleptik malign sendrom ihtimali yüksek	Nöroleptik malign sendrom ihtimali düşük
Prolaktin artışı çok	Prolaktin artışı az
Ektrapiramidal yan etki fazla	Ektrapiramidal yan etki az
D2 reseptör blokajına bağlı; Amenore, galaktore, infertilite, impotans tablosu oluşur	Amenore, galaktore, infertilite, impotans tablosu daha az oluşur.

2. Şizofreni tedavisinde kullanılan nöroleptiklerin ekstrapiramidal yan etkilerinden sorumlu dopaminerjik reseptör alt tipi aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül 2012)

A) D_5 **B)** D_4 **C)** D_3 **D)** D_2 **E)** D_1

Doğru cevap: D

Şizofrenide özellikle D2 ve D3 reseptörlerinde bir aktivasyon artışı izlenmektedir. Pek çok antipsikotik ilaç; mezolimbik – frontal yollardaki postsinaptik D2 reseptörlerini bloke etmektedir. Şizofreni tedavisinde D2 reseptörlerinin blokajı; bu ilaçlara bağlı gelişen ekstrapiramidal yan etkilerden özellikle sorumludur.

ANTİPSİKOTİKLERİN DOPAMİN D_2 ANTAGONİZMASININ SONUÇLARI

- Antiemetik ve antivertigo etki oluştururlar
- Bu yan etkiler **tipik** antipsikotiklerde ayrıca **risperidon** ve **paliperidon**'da fazladır
- Hiperprolaktinemiye neden olurlar: İmpotans, Amenore, Galaktore, İnfertilite
  - o Aripiprazol D_2 reseptör parsiyel agonisti olduğu için prolaktini azaltır
- Ekstrapiramidal yan etkilere neden olurlar: Parkinsonizm, Distoni..
- Nöroleptik malign sendrom

3. Ailesiyle birlikte yaşayan 55 yaşında erkek hastaya şizofreni tanısı konmuş ve klorpromazin tedavisi başlanmıştır.

Bu hastada aşağıdaki istenmeyen etkilerden hangisinin görülmesi beklenmez? (Nisan 2015 Orijinal)

A) Bulanık görme
B) Sedasyon
C) Hipertansif kriz
D) İdrar yapmada zorlanma
E) Birkaç gün içinde boyun kaslarında distoni

Doğru cevap: C

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Aşağıdakilerden hangisi şizofreni tedavisinde kullanılan klorpromazinin yan etkilerinden biri değildir?** (Nisan 2015 BENZERİ)
>
> A) Akatizi B) Kilo artışı
> C) Prolaktinde artış D) Antikonvulzan etki
> E) Karaciğer transaminazlarında yükselme
>
> ***Doğru cevap: D***

Şizofreni tedavisinde kullanılan nöroleptik ilaçlardan "tipik antipsikotikler" grubunda yer alan klorpromazinin yan etkileri sorgulanmaktadır.

Klorpromazin, belirgin hipotansiyon yapar çünkü alfa reseptörlerini en kuvvetli bloke eden nöroleptiklerden biridir. Bu nedenle "C" seçeneği cevap olur.

Klorpromazinin önemli yan etkilerini şöyle sıralayabiliriz;

Dopamin reseptör blokajına bağlı olarak oluşan ektrapiramidal sistem yan etkileri (distoni, akatizi...) ve prolaktin seviyesinde artış (amenore, galaktore, infertilite...)

Muskarinik reseptör blokajına bağlı antikolinerjik bulgular (midriyazis, idrar retasiyonu, konstipasyon...)

Alfa reseptör blokajına bağlı bulgular (hipotansiyon, anejekülasyon...)

Histamin H1 reseptör blokajına bağlı bulgular (sedasyon, kilo alımı)

Hepatotoksisite (karaciğer transaminazlarında artış)

Metabolik etkiler (hiperlipidemi, hiperglisemi, obezite

Klorpromazin, klozapin ve olanzapin prokonvülzan etkisi olan antipsikotik ilaçlardır.

4. **Nöroleptikler aşağıdaki hastalıklardan hangisinde kontrendikedir?** (Nisan-88, Nisan-90)

A) Koroner arter hastalığı B) Parkinson hastalığı
C) Peptik ülser D) Bronşiyal astım
E) Lösemi

Doğru cevap: B

Nöroleptikler dopamin antagonisti ilaçlardır, ekstrapiramidal yan etkilere ve parkinsonizme neden olurlar. Bu nedenle parkinsonlu hastalarda kullanılmamalıdırlar. Şizofreni ilaçları (nöroleptikler) parkinsonizme neden olabilir. Parkinson ilaçları şizofreniye neden olabilir.

5. **Ekstrapiramidal yan etkisi en az olan fenotiazin grubu nöroleptik; aşağıdakilerden hangisidir?** (Nisan-88)

A) Flufenazin B) Tioridazin
C) Klorprotiksin D) Haloperidol
E) Perfenazin

Doğru cevap: B

Ekstrapiramidal yan etkiler fenotiyazin grubu nöroleptiklerin (klorpromazin, tiyoridazin, flufenazin) önemli ve sık yan etkisidir.

Tioridazin

- **Ekstrapiramidal yan etkisi en az olan fenotiazin grubu nöroleptiktir.**
- En fazla antikolinerjik ve kardiyotoksik etkili nöroleptiktir.
- Ejekülasyonu inhibe eder.
- Pigmental retinopati yapar.
- Antiemetik etkisi yoktur.

6. **Psikotik bozukluğa yol açmayan ilaç; aşağıdakilerden hangisidir?** (Eylül-92)

A) Amfetamin B) L-DOPA
C) Fizostigmin D) Flufenazin
E) Kortikosteroid

Doğru cevap: D

Flufenazin antipsikotik ilaç olup psikoz tedavisinde kullanılır. Diğerleri çeşitli derecede psikotik etki yapabilir.

Fizostigmin santral etkili kolinesteraz inhibitörüdür.

Amfetamin, bir psikostimülandır.

L-DOPA, parkinson tedavisinde kullanılan dopamin prekürsörüdür.

7. **Kullanıldığında sedasyon, ağız kuruluğu, ortostatik hipotansiyon ve idrar retansiyonu ile hiperprolaktinemi yapan ilaç aşağıdakilerden hangisidir?** (Nisan-94)

A) Adrenalin B) İmipramin
C) Atropin D) Klorpromazin
E) Rezerpin

Doğru cevap: D

Psikoz tedavisinde kullanılan fenotiyazin grubu ilaçların bir çok reseptör üzerinde etkilerinin olmasından dolayı değişik birçok yan etkileri vardır.

"Muskarinik M1 antagonizması, Histamin H1 antagonizması, α1 antagonizması" başlıklı tabloya bakınız.

8. **Aşağıdaki nöroleptik ilaçlardan kardiotoksik etkisi en fazla olan hangisidir?** (Eylül-95)

A) Klorpromazin B) Tioridazin
C) Trifluperazin D) Haloperidol
E) Flufenazin

Doğru cevap: B

Kardiyotoksik etkisi en fazla olan tipik antipsikotik ilaç; tioridazin'dir.

Muskarinik M1 antagonizması	Histamin H1 antagonizması	α1 antagonizması
- Akomodasyon zorluğu - Midriyazis - Ağız kuruluğu - İdrar yapma güçlüğü - Konstipasyon - Toksik konfüzyon - Taşikardi	- Sedasyon - Kilo alımı	- Ortostatik hipotansiyon - Anejakülasyon
Klozapin ve fenotiyazinler en çok oluşturanlardır.	Klorpromazin, tioridazin, klozapin ve ketiapin	Risperidon, klorpromazin, tioridazin, klozapin

ANTİPSİKOTİKLERİN SPESİFİK YAN ETKİLERİ

- **Kısa ve zayıf etkili olan:** Kuetiapin
- **Uzun etkili olan, metaboliti de aktif olan:** Aripiprazol (Aktif metaboliti: Dehidro-aripiprazol)
  - o Aktif metabolit oluşturan antipsikotikler: Klorpromazin, Tiyoridazin, Haloperidol, Risperidon, Aripiprazol
- **Antikolinerjik yan etkileri fazla olanlar:** Tipik antipsikotiler & Klozapin, Olanzapin
- **Antikolinerjik yan etkisi en az olan:** Haloperidol (Norodol®)
- **5-HT_{1A} parsiyel agonist etkisi olan:** Aripiprazol, Ziprasidon, Klozapin
- **Yemekler ile birlikte alındığında biyoyararlanımı iki kat artan:** Ziprasidon
- **Kornea ve lenste depozit, fotosensitivite yapan:** Klorpromazin
- **Pigmenter retinopati yapan, Kahverengi görme:** Tiyoridazin
  - o Nedeni retinada sekestrasyona uğrayabilmesidir
- **$Alfa_1$ atagonist etkisi belirgin olduğu için ejekülasyon inhibisyonu ve ortostatik hipotansiyon riski yüksek olanlar:** Klorpromazin, Mesoridazin
- **Hipotansif etkisi düşük olanlar:** Flufenazin, Haloperidol, Ziprasidon
- **Uzun QT sendromu yapabilenler, Kardiyotoksik olanlar:** Sertindol, Ziprasidon, Tioridazin
- **Sedatif ve hepatotoksik etkisi belirgin olan:** Klorpromazin
  - o Nedeni belirgin enterohepatik sirkülasyona uğramasıdır
- **Sedatif etkisi az olan:** Aripiprazol < Haloperidol, Klozapin, Risperidon, Flufenazin
- **Glikozüriye neden olabilen:** Pimozid
- **Agranülositoza neden olabilen:** Klozapin

"Soru 8" başlıklı tabloya bakınız

9. Aşağıdaki antipsikotik ilaçlardan hangisinin sedatif etkisi fazladır? (Eylül 2011)

A) Haloperidol
B) Klozapin
C) Klorpromazin
D) Flufenazin
E) Risperidon

Doğru cevap: C

Bir önceki sorunun açıklamasındaki tabloyu inceleyiniz.

10. Aşağıdakilerden hangisi antipsikotiklerin yan etkilerinden biri <u>değildir</u>? (Eylül-2000)

A) Antimuskarinik etki
B) Akatizi
C) Tardif diskinezi
D) Prolaktin azalması
E) Parkinson hastalığı

Doğru cevap: D

Antipsikotikler antidopaminerjik (D2 reseptör blokajı) etki ile prolaktin sekresyonunu arttırır.

11. Antipsikotiklerin amenore, galaktore, infertilite ve impotans yapabilmelerinin nedeni aşağıdakilerden hangisine bağlıdır? (Nisan 2009)

A) Adrenerjik reseptörlerin blokajı
B) Dopamin reseptörlerinin blokajı
C) Muskarinik reseptörlerin blokajı
D) Serotonin geri-alım inhibisyonu
E) Serotonin reseptörlerinin blokajı

Doğru cevap: B

Bu soruyu çözebilmek için dopaminin prolaktin üzerindeki inhibitör etkisini bilmek gerekir. Antipsikotik ilaçlar antidopaminerjiktir. Dopaminin baskısından kurtulan prolaktinin seviyesi yükselecektir. Yüksek prolaktin seviyesi libido azalması ve impotans şeklinde kliniğe yansır.

12. Aşağıdakilerden hangisi nöroleptiklerin etkilerinden biri <u>değildir</u>? (Nisan-2001)

A) Öfori
B) Ortostatik hipotansiyon
C) Dopamin reseptör blokajı
D) Prokonvülsif
E) Deney hayvanlarında sakınma reaksiyonunun inhibisyonu

Doğru cevap: A

Öfori; dopaminerjik etki ile oluşur. Nöroleptikler antidopaminerjik etkiye sahiptir. Ayrıntılı açıklama için daha önceki sorulara bakınız.

13. Aşağıdakilerden hangisi klorpromazinin etkisi <u>değildir</u>? (Nisan-2001)

A) Sedasyon
B) Antiemetik
C) Ortostatik hipotansiyon
D) Hipotermi
E) Alfa reseptör aktivasyonu

Doğru cevap: E

Soru 8

Klorpromazin	Tiyoridazin	Flufenazin
• En hipotansif • En sedatif • En hepatotoksik	• En kardiyotoksik • Pigmenter retinopati (kahverengi görüş/retinal depozit oluşturan tek antipsikotik)	• Antiemetik

Klorpromazin gibi tipik antipsikotikler; alfa1 reseptör blokajı yapar. Bu nedenle ortostatik hipotansiyona neden olur. Ayrıntılı açıklama için daha önceki sorulara bakınız.

14. Aşağıdakilerden hangisi fenotiazin türevi nöroleptik ilaçların özelliklerinden biridir? (Nisan 2002)

A) Sedatif etki oluşturmamaları
B) Beyinde dopaminerjik aşırımı güçlendirmeleri
C) Alfa adrenerjik reseptörleri bloke etmeleri
D) Afektif bozuklukların tedavisinde kullanılmaları
E) Antiepileptik etki göstermeleri

Doğru cevap: C

Bir önceki sorunun açıklamasını inceleyiniz.

15. Aşağıdakilerden hangisi antipsikotik ilaçların yan etkilerinden biri değildir? (Eylül 2006)

A) Postürel hipotansiyon **B)** Kabızlık
C) Akut distoni **D)** Tardif diskinezi
E) Aşırı tükürük sekresyonu

Doğru cevap: E

Antipsikotikler antikolinerjik yan etkilerinden dolayı ağız kuruluğu yapar.

16. Dopamin D_2 reseptörlerini selektif bloke eden ajan aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan-99)

A) Ergobromokriptin **B)** Klorpromazin
C) Benserazid **D)** Pimozid
E) Piribedil

Doğru cevap: D

Sülpirid ve pimozid; selektif D2 ve D3 reseptör blokörü olan antipsikotik ilaçlardır.

17. Nöroleptiklerin hangi yan etkisinin tedavisinde dantrolen kullanılır? (Eylül 2003)

A) Akut distoni **B)** Akatizi
C) Perioral tremor **D)** Rijidite
E) Nöroleptik malign sendrom

Doğru cevap: E

Nöroleptik malign sendrom; ateş, kaslarda rijidite ve akinezi, bilinç bulanıklığı ve kas kaynaklı kreatin fosfokinaz düzeyinin yükselmesiyle karakterli bir tablodur.

Nöroleptik Malign Sendrom Tedavisi

- Etiyolojiye yönelik: Antipsikotik ilaç kesilir
- Fiziksel soğutma yapılır, Bol hidrasyon sağlanır, Solunumu güvence altına alınır
- Kas gevşetici olarak: Dantrolen & Diazepam kullanılır
- Dopaminerjik etkiyi arttırmak için: Bromokriptin, Levodopa, Amantadin verilebilir
- Sadasyon oluşturmak için: Difenhidramin, Diazepam verilebilir

18. Dopamin D_2 ve seratonin $5HT_{1a}$ reseptör parsiyel agonisti olan antipsikotik ilaç aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 2014 Orijinal)

A) Loksapin
B) Ketiapin
C) Haloperidol
D) Klorpromazin
E) Aripiprazol

Doğru cevap: E

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Sedatif etkisi düşük, uzun etkili, dopamin D_2 ve serotonin $5HT_{1a}$ reseptör parsiyel agonisti olan antipsikotik ilaç; aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 2014 BENZERİ)

A) Klomipramin B) Olanzapin
C) Klorpropamid D) Klorpromazin
E) Aripiprazol

Doğru cevap: E

Derslerde ve kamplarda özellikle vurguladığımız ve gelmesini beklediğimiz soru.

Aripiprazol, temelde $5\text{-}HT_{2A}$ reseptörlerini antagonize eden ve bu özelliği nedeniyle, atipik antipsikotikler içerisinde yer alan bir ilaçtır. Ancak diğer antipsikotiklerden önemli bir farkı aynı zamanda dopamin D2 reseptörlerinin ve serotonin $5\text{-}HT_{1A}$ reseptörlerinin parsiyel agonisti olmasıdır. Halihazırda tüm antipsikotikler içinde tek D2 parsiyel agonistik özelliği olan aripiprazol'dür. Bir diğer D2 parsiyel agonisti olan bifeprunox'un klinik çalışmaları tamamlanmıştır ancak FDA ruhsatı almamıştır.

Aripiprazol yüksek klinik etki oluştururken, düşük oranda sedatif, hipotansif ve ekstrapiramidal toksite gösterir.

19. Flufenazin ile tedavi gören bir şizofreni hastasında, tardif diskinezi başladığı için ilacın kesilmesi gerekmiştir.

Bu hastada ikinci seçenek olarak aşağıdaki antipsikotik ilaçlardan hangisi tercih edilmelidir? (Eylül 2007)

A) Klorpromazin **B)** Haloperidol
C) Tioridazin **D)** Klozapin
E) Pimozid

Doğru cevap: D

Tardif diskinezi özellikle tipik antipsikotiklerin önemli bir yan etkisidir. Tedavide tipik antipsikotikler tedrici olarak kesilir, atipik antipsikotiklere geçilir.

TARDİF DİSKİNEZİ

Klinik: Anormal koreatetoid hareketler gözlenir.

- Dili dışarı çıkarma, dudakları şapırdatma, yüz buruşturma, hızlı tekrarlı göz kırpmalar oluşur
- Yaşlılarda daha sık gelişir. Uyurken semptom yoktur.
- Geç dönemde gelişir, genellikle irreversibldir

Etiyoloji: Tipik antipsikotiklerin kullanımı, Haloperidol kullanımı, Metoklopramid kullanımı

Patofizyoloji: Antidopaminerjik etkiye bağlı dopamin reseptör hipersensitivitesi (D_2) gelişir

Tardif Diskinezinin Tedavisi

- Tipik antipsikotik ilaç tedrici olarak azaltılarak kesilir
  - o Atipik antipsikotiklere geçilir (Klozapin, Keutiapin)
- Risperidon & Paliperidon hariç. Çünkü bu ilaçların atipik olmasına rağmen anti-D_2 etkileri belirgindir.
- Başka bir nedenle kullanılan antikolinerjik etkili ilaç varsa mümkünse kesilir.
  - o Örnek: Trisiklik antidepresanlar, Antihistaminikler, Antiparkinson ilaçlar
- Kolinerjik etkiyi arttırmak için antikolinesterazlar kullanılabilir
  - o Örnek: Benztropin, Fizostigmin, Rivastigmin..
- Dirençli olgularda: Yüksek doz diazepam verilir (GABAerjik etkiyi arttırır)
- Epilepsi gelişirse: Antiepileptik ilaç kullanılır (Bu ihtimal klorpromazin kullananlarda bildirilmiştir)
- Tedavide bir antioksidan olan Vitamin E'nin faydası yoktur

20. Nöroleptik ilaçların neden olduğu aşağıdaki yan etkilerden hangisinin tedavisinde antiparkinson ilaçlar etkili <u>değildir</u>? (Aralık 2010)

A) Akut distoni **B)** Akatizi
C) Parkinsonizm **D)** Perioral tremor
E) Tardif diskinezi

Doğru cevap: E

Antipsikotik ilaçların oluşturduğu ekstrapiramidal yan etkilerin tedavisi son dönemde sıklıkla sorulmaya başlanmıştır. Bu soruda da hangi ekstrapiramidal yan etkide antikolinerjik etkili ilacın kullanılmadığı sorgulanmaktadır. Bir önceki sorunun açıklamasına bakınız.

21. Antipsikotik ilaçlara ikincil tardif diskinezinin tedavisinde aşağıdaki ilaçlardan hangisi kullanılabilir? (Eylül 2008)

A) Diazepam
B) Levodopa
C) Kromazin
D) Haloperidol
E) Droperidol

Doğru cevap: A

Kromazin bir insektisittir, isim benzerliği olan klozapin ile karıştırılmamalıdır. Levodopa dopamin prekürsörü Parkinson ilacıdır. Haloperidol ve droperidol birer dopamin antagonisti antipsikotik ilaçtır, ekstrapiramidal yan etkileri fazladır.

22. Bromokriptinin etkisini azaltan ilaç aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül-91)

A) Haloperidol
B) Amitriptilin
C) L-Dopa
D) Diazepam
E) Aspirin

Doğru cevap: A

Bromokriptin ergot alkaloidi olup D_2 reseptörlerini aktive eder. Hipofiz ön lobunda prolaktini ve büyüme hormonunun salıverilmesini inhibe eder. Bir nöroleptik (dopamin antagonisti) olan haloperidol dopamin reseptörlerini bloke ederek bromokriptin etkinliğini azaltır.

"Antipsikotik ilaçlar (Kimyasal yapının güç ve toksiteler ile ilişkisi)" başlıklı tabloya bakınız

Antipsikotik ilaçlar (Kimyasal yapının güç ve toksiteler ile ilişkisi)

	D_2/5-HT_{2A} oranı	Klinik potens	Ekstrapiramidal toksite	Sedatif etki	Hipotansif etki
Klorpromazin	Yüksek	Düşük	Orta	Yüksek	Yüksek
Flufenazin	Yüksek	Yüksek	Yüksek	Düşük	Çok düşük
Thiotiksen	Çok yüksek	Yüksek	Orta	Orta	Orta
Haloperidol	Orta	Yüksek	Çok yüksek	Düşük	Çok düşük
Klozapin	Çok düşük	Orta	Çok düşük	Düşük	Orta
Risperidon	Çok düşük	Yüksek	Düşük	Düşük	Düşük
Olanzapin	Düşük	Yüksek	Çok düşük	Orta	Düşük
Kuetiapin	Düşük	Düşük	Çok düşük	Orta	Düşük-Orta
Ziprasidon	Düşük	Orta	Çok düşük	Düşük	Çok düşük
Aripiprazol	Orta	Yüksek	Çok düşük	Çok düşük	Düşük

Antipsikotik İlaçlar İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. Şizofrenide pozitif semptomlar (katatoni...), D2 reseptör aktivite artışı ile ilişkilidir ve tipik antipsikotikler ile düzeltilirler. Anhedoni, düşünce fakirliği, konuşmada azalma, isteksizlik, geri çekilme ve afektte küntleşme negatif semptomlardır, 5HT2A reseptörü ile ilgilidir ve atipik antipskotikler ile düzeltilirler.
2. Sedasyon, anti-D2 aktivite ile ilgili değildir, antihistaminik etki ile ortaya çıkar. D2 otoreseptör olmasının yanı sıra, heteroreseptör de olabildiği için antagonizması kolinerjik artış nedeni olabilir. Ektrapiramidal yan etkilerin, nöroleptik malign sendromun ve tardif diskinezinin nedeni anti-D2 etkidir.
3. Tardif diskinezide dopaminerjik aktivite reseptör süpersensitivitesinden dolayı çok arttığı için bu duruma neden olan antidopaminerjik etkisi fazla tipik antipsikotik aniden kesilmez, tedrici olarak kesilir.
4. Tardif diskinezide, diğer ekstrapiramidal yan etkilerden (EPYE) farklı olarak antikolinerjik ilaç kullanılmaz.
5. Nöroleptik malign sendromda, nöroleptik ilaç azaltılmaz, acilen kesilir. Dantrolen, diazepam ve bromokriptin kullanılır. Ateşi düşürmek için soğuk uygulama yapılabilir.
6. Nöroleptik malign sendrom da diğer ekstrapiramidal yan etkilerden farklı olarak dopaminerjik ilaç (bromokriptin) kullanılır
7. Antipsikotiklerde, M1, H1 ve alfa1 reseptör blokajını tipiklerden klorpromazin, atipiklerden ise klozapin fazla yapar.
8. Klorpromazin, histamin H1 ve muskarinik alfa1 reseptör blokajını fazla yaptığı için, en sedatif ve en hipotansif antipsikotikdir.
9. Antikolinerjik yan etkisi (M1 reseptör blokajı) en fazla olan antipsikotikler...Klozapin, olanzapin
10. Obezite, hiperglisemi, hiperlipidemi, prokonvülzan etkisi en fazla olan antipsikotikler... Klozapin, olanzapin, klorpromazin
11. Oluşturduğu retinal lezyonlar nedeniyle Retinitis pigmentosa ile karıştırılabilen tabloya neden olan, kahverengi diskromatopsi yapan ve kardiyotoksik olan antipsikotik... Tiyoridazin
12. Haloperidolün, EPYE' si fazla, antikolinerjik etkisi çok azdır.
13. Haloperidolün endikasyonları... Maninin akut tedavisi, Huntington koresi, Tourette sendromu
14. Klozapinin özellikleri... Diğer antipsikotiklere dirençli hastalarda etkilidir. Negatif semptomları olan dirençli şizofrenilerde en etkili ilaçtır. En önemli yan etkisi agranülositoz oluşturmasıdır. Diğer antipsikotiklerin tersine aniden kesilmesi ile psikoz nüksü çok kısa ve şiddetli olur, bu nedenle aniden kesilmemesi gerekir.
15. D2 ve D3 reseptörlerini selektif bloke eden ve hipertansiyon yapan ve antidepresan etkili olan antipsikotik...Sülpirid
16. En uzun etkili (110 saat) ve glukozüri yapan antipsikotik...Pimozid
17. Atipik antipsikotik olmasına ragmen ekstrapiramidal yan etkiyi fazla yapan... Risperidon, paliperidon
18. Uzun QT'ye yol açan en önemli antipsikotikler... Ziprasidon, sertindol, tiyoridazin
19. Hem antidepresan hemde antipsikotik etkisi olduğu için şizoafektif bozukluklarda kullanılan loksapin türevi ilaç...Amoksapin
20. Hipotansiyonu en az yapan antipsikotikler... Haloperidol, flufenazin, aripiprazol
21. Aşağıdaki nöroleptik ilaçlardan hangisinin dar açılı glokomu ve kardiyak iskemik hastalığı olan kişilerde kullanımı daha uygundur... Haloperidol (antikolinerjik etkisi en az olan antipsikotiklerden biridir.)
22. Metabolik sendromu olan aşırı obez bir şizofreni hastasında, aşağıdaki antipsikotiklerden hangisi çok dikkatli kullanılmalıdır... Olanzapin
23. Risperidon, atipik antipsikotik olduğu için negatif semptomlara, D2 reseptörünü de bloke ettiği için tipik antipsikotikler gibi pozitif semptomlara da etkilidir. Hem pozitif hem de negatif semptomlar da düzelme sağlar.
24. Bitopertin ve sarkoserin, dopaminerjik sistem üzerinden etki oluşturmaz. Glisin transporter-1 reseptör inhibitörleridir. Glutamaterjik sistem ile etkileşmeye girerler.

ANTİDEPRESAN VE ANTİMANİK İLAÇLAR

1. İlaçların, nörotransmitteri bilinen bir sinaps düzeyinde oluşturdukları aşağıdaki etkilerden hangisi, o sinapstaki aşırımın güçlenmesine neden olur? (Eylül - 2009)

A) Postsinaptik reseptörlerin blokajı
B) Presinaptik otoreseptörlerin aktivasyonu
C) Nörotransmitter reuptake'inin inhibisyonu
D) Yalancı nörotransmitter oluşumu
E) Postsinaptik reseptör dansitesinin azalması

Doğru cevap: C

Aslında bazal bilgiye ilave sadece seçeneklerde mantık yürütülerek çözülebilecek bir soru. Soruyu şu şekilde basitleştirebiliriz; "Aşağıdaki seçeneklerden hangisinin varlığında uyarı iletimi güçlenir?"

Nörotransmitterlerin sinaptik aralıktaki etkinliklerini sonlandırmada en sık karşılaşılan mekanizma reuptake'dir. Reuptake olamayan nörotransmitter sinaptik aralıkta birikir, böylelikle etki güçlenir.

Presinaptik nöronda lokalize olan otoreseptörler; adından da anlaşılacağı üzere otokontrol reseptörleridir. Ve uyarılmaları nörotransmitter salgısında azalmaya yol açacağı için sinaptik aralıkta mediyatörler azalır ve sinaptik ileti zayıflar.

Presinaptik nöronda normalde ilgili mediyatörün depolanması gereken veziküllerde metildopa gibi yalancı nörotransmitterlerin depolanınca uyarı geldiğinde nöron içindeki veziküllerden sinaptik aralığa bu yalancı nörotransmitterler salgılanır ve sinaptik aralıkta etkiyi gösterecek olan mediyatör azaldığı için sinaptik aşırım zayıflar.

E şıkkı bir desensitizasyon nedenidir ve sinapstaki aşırımın azalması anlamına gelir.

ANTİDEPRESANLARIN ETKİ MEKANİZMASI

Temel Prensip: Santral sinir sistemindeki adrenerjik ve seratonejik aktiviteyi arttırmaktır.

Tedavi Seçenekleri

1. Nörotransmitter salınımını arttırmak için kullanılanlar;
    - o **Otoreseptör blokörleri:** Trazodon, Nefazodon, Mianserin, Mirtazapin
2. Reuptake inhibitörleri
    - o Trisiklik antidepresanlar (TAD)
    - o Selektif serotonin reuptake inhibitörleri (SSRI)
    - o Serotonin-Noradrenalin reuptake inhibitörleri (SNRI)
3. MAO inhibitörleri

2. Muskarinik, H1 histaminerjik ve alfa1 adrenerjik reseptörlere en az bağlanan antidepresan ilaç aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül 2014 Orijinal)

A) Maprotilin **B)** İmipramin
C) Venlafaksin **D)** Doksepin
E) Amitriptilin

Doğru cevap: C

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Parasempatolitik (antimuskarinik) ve antihistaminik etkisi düşük olan antidepresan ilaç; aşağıdakilerden hangisidir?** (Eylül 2014 BENZERİ)
>
> A) Propranolol B) Klomipramin
> C) Venlafaksin D) Rezerpin
> E) Amitriptilin
>
> ***Doğru cevap: C***

Selektif serotonin noradrenalin reuptake blokörü (SNRI) olan antidepresanlar; venlafaksin, duloksetin ve milnasipran'dır. SSNI grubu antimuskarinik, antihistaminik, alfa1 adrenerjik reseptör blokajı gibi etkileri daha az oluşturan antidepresanlardandır. Bu tip yan etkiler trisiklik antidepresan (amitriptilin, klomipramin, imipramin, doksepin, maprotilin...) ilaçlarda yüksektir.

Rezerpin; aderenerjik nöron blokörüdür, antidepresan değildir.

Propranolol; nonselektif beta blokördür, depresyon tedavisinde kullanılmaz.

"Antidepresan ilaçlar" başlıklı tabloya bakınız.

3. Depresyon tedavisinde kullanılan mirtazapin ile ilgili aşağıdakilerden hangileri yanlıştır? (Eylül 2015 Orijinal)

A) Atipik bir antidepresandır.
B) Histamin H_1 reseptörlerini bloke eder.
C) Belirgin sedatif etkisi vardır.
D) Belirgin antikolinerjik etkisi vardır.
E) Serotonin 5-HT_2 reseptörlerini bloke eder.

Doğru cevap: D

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Atipik antidepresanlarla ilgili verilen aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır?** (Eylül 2015 BENZERİ)
>
> A) Mirtazapin, Histamin H1 reseptörlerini güçlü bloke ettiği için belirgin sedasyon yapar.
> B) Nefazodonun sedative etkisi güçlüdür.
> C) Bupropion, iştahı azaltır ve obezite tedavisinde kullanılır.
> D) Trazodon priapizm yapar.
> E) Mirtazapinin belirgin antikolinerjik etkisi vardır.
>
> ***Doğru cevap: E***

Değişik antidepresanların, farklı etki mekanizmaları ve farklı advers etkileri olduğundan santral sinir sisteminin her zaman aday sorularındandır.

Atipik antidepresanlar: Nefazodon, trazodon, mirtazapin, mianserin ve bupropiondur.

Nefazodon, trazodon, mirtazapin ve mianserin serotonin 5HT2A reseptörlerini bloke eder. **Bupropion** serotonin 5HT2A reseptörlerini bloke etmez. Bupropion, dopamin ve daha az oranda noradrenalin reuptake blokajı yaparak etki gösterir.

Mirtazapin antihistaminik etki gücü yüksek ve kuvvetli sedatif olan antidepresandır. Kilo alımına neden olur ve antimuskarinik etkisi yoktur. (Belirgin antikolinerjik etki oluşturan

Antidepresan ilaçlar					
TAD	Atipik AD	SSRI	SNRI	NRI	MAO İnh
Nortriptilin*	5-HT2 blokör	Sitalopram	Venlafaksin	Atomeksetin	MAO-A
Protriptilin*	Nefazodon	(Cipram®)	Duloksetin	Reboksetin	Moklobemid
Maprotilin*	Trazodon	S-Sitalopram	Milnasipran	Nomifensin	Brofaramin
Desipramin*	Mianserin	Fluoksetin		Viloksazin	Pirlindol
Doksepin*	Mirtazapin	Fluvoksamin		Oksaprotilin	Toloksaton
Amoksapin*	Tetra/Unisiklik	Paroksetin		Lofepramin	Nonselektif-MAO
Amitripitilin	Bupropiyon	(Paxil®)		Nortriptilin*	Tranilsipromin
Klomipramin		Sertralin		Protriptilin*	Pargilin
Trimipramin		(Lustral®)		Maprotilin*	Fenelzin
İmipramin		Norsertralin		Desipramin*	Nialamid
Amoksapin				Doksepin*	İzokarboksazid
				Amoksapin*	

TAD: Trisiklik antidepresan, AD: Antidepresan, SSRI: Selektif serotonin reuptake inhibitör, SNRI: Serotonin norepinefrin reuptake inhibitör, NRI: Norepinefrin reuptake inhibitör, MAO: Monoamin oksidaz
***Dikkat:** Norepinefrin reuptake'ini daha selaktif yapan trisiklikler: Nortriptilin, Protriptilin, Maprotilin, Desipramin, Doksepin ve Amoksapin'dir*

antidepresanlar TAD (trisiklik antidepresan)'lardır.) Mirtazapin, mianserin ile birlikte alfa-2 otoreseptörü (presinaptik) bloke ederek sinaptik aralığa serotonin ve noradrenalin salınımını arttır.

Trazodon, güçlü sedatif etki gösterir ve insomnia tedavisinde kullanılır. Priapizm oluşturur.

"Atipik antidepresanlar" ve ***"Antidepresanların yan etkileri"*** başlıklı tablolara bakınız.

4. Majör depresyon tedavisinde kullanılan ilaçlarla ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır? (Nisan 2015 Orijinal)

A) Duloksetin, Norepinefrin ve serotonin geri alım inhibitörüdür.
B) Bupropion, presinaptik serotonin salıverilmesini artırır.
C) Sitalopram, selektif serotonin geri alım inhibitörüdür.
D) Trazodon, 5HT2 reseptör antagonistidir.
E) Fenelzin, monoamin oksidaz A enzimini inhibe eder.

Doğru cevap: B

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

3 haftadır gün boyu süren ilgide azalma, zevk alamama, çok uyuma, yorgunluk, enerji kaybı, tekrarlayan intihar ve ölüm düşünceleri olan hastadaki, psikiyatrik hastalığın tedavisinde kullanılan ilaçlarla ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır? (Nisan 2015 BENZERİ)

A) Sertralin, selektif serotonin geri alım inhibitörüdür.
B) Nefazodon, 5HT2 reseptör antagonistidir.
C) Moklobemid selektif olarak monoamin oksidaz-A enzimini inhibe eder
D) Venlafaksin, selektif noradrenalin geri alım inhibitörüdür.
E) Bupropiyon, dopamin daha az oranda da noradrenalin reuptake blokajı yapar.

Doğru cevap: D

Sorunun amacı majör depresyon tedavisinde kullanılan antidepresan ilaçların etki mekanizmalarını sorgulamaktır.

Soruda yanlış olan seçenek istenmektedir. Bupropionun etki mekanizması çok açık olmamakla birlikte hayvan çalışmalarında noradrenalin ve dopamin reuptake blokajı yaptığı bildirilmiştir. Antidepresan etkisinin ise daha çok katekolaminlerin presinaptik salıverilmesine bağlı olduğu düşünülür. Böylece presinaptik aralıkta noradrenalinin ve daha az oranda da dopaminin yararlanımını artırır. Ancak bupropionun serotonin sistemi üzerine direkt bir etkisi yoktur. Bu nedenle B seçeneği yanlıştır.

Duloksetin, SNRI grubu olarak da tanımlanan serotonin ve noradrenalin geri alım inhibitörüdür. Bu grupta yer alan diğer SNRI'lar venlafaksin ve milnasipramdır.

Sitalopram, SSRI grubu olarak da tanımlanan selektif serotonin geri alım inhibitörüdür. Bu grubun diğer üyeleri fluoksetin, fluvoksamin, paroksetin, sertralin, essitalopramdır.

Trazodon, 5HT2 reseptör antagonistidir. Nefazodon da benzer etkinlik göstermektedir.

Fenelzin, MAO inhibitörleri grubunda yer alan bir antidepresandır. MAO inhibitörleri selektif (MAO-A) ve non-selektif (MAO-A ve B) olarak gruplanmaktadır. Non-selektif MAO inhibitörleri için tranilsipromin, pargilin, fenelzin, isokarboksazid örneklenebilir. Fenelzin her ikisini birden inhibe ettiği için E seçeneği doğrudur. Selektif MAO-A İnhibitörleri için de moklobemid, brofaramin, pirlindol, toloxatone örnek verilebilir.

5. Aşağıdakilerden hangisi selektif serotonin geri alımını inhibe eden antidepresan ilaçtır? (Eylül-98)

A) Amitriptilin
B) İmipramin
C) Buspiron
D) Fluoksetin
E) Simetidin

Doğru cevap: D

Seçeneklerdeki tek SSRI (selektif serotonin geri alımını inhibitörü); fluoksetindir.

Amitriptilin ve imipramin; trisiklik antidepresan ilaçlardır.

Atipik antidepresanlar

İlaç	Önemli Özellik	Etki mekanizması	Özellikli Etki Mekanizması
Nefazodon	**En kısa etkili** **Sedatif** etkisi güçlüdür.	Postsinaptik 5HT-2A, reseptörlerini blokajı	
Trazodon	**Sedatif** etkisi güçlüdür, Priapizm (+) İnsomnia tedavisi		
Mirtazapin	**Antihistaminik etki gücü en yüksektir ve en sedatiftir.** Kilo alımına neden olur. **Antimuskarinik etkisi yoktur.**	Postsinaptik Serotonin **5HT2A reseptörlerini** blokajı	**Alfa-2 otoreseptörü (presinaptik)** bloke ederek sinaptik aralığa **serotonin** ve **noradrenalin** salınımını arttırır.
Miánserin	Aplastik anemi oluşumu (+)	Postsinaptik Serotonin **5HT2A reseptörlerini** blokajı	**Alfa-2 otoreseptörü (presinaptik)** bloke ederek sinaptik aralığa **serotonin ve noradrenalin** salınımını arttırır.
Bupropion	**Konvülziyon** (en fazla) Amfetaminlere benzer. **Sedatif etkisi** yoktur. Anksiyolitik olarak kullanılmamalıdır. **Sigara** bağımlılığı tedavisinde kullanılır. İştahı azaltır. **Obesite** tedavisi (+)	**Dopamin ve daha az oranda NA reuptake blokajı yapar.**	

Antidepresanların yan etkileri

Sınıf / İlaç		YAN ETKİLER								
Noradrenalin reuptake inhibitörleri	Uptake/ transmitter	Ajitasyon	Epilepsi	Sedasyon	**TA ↓	*M ↓	Gis etkileri	Kilo alımı	Seksüel etkiler	Kardiak etkiler
Atipik antidepresanlar										
Atomoksetin	NE	0	0	0	0	0	0/+	0	0	0
Bupropion	DA, ?NE	3+	4+	0	0	0	2+	0	0	0
Duloksetin	NE-5HT	+	0	0/+	0/+	0	0/+	0/+	0/+	0/+
Mirtazapin	5HT-NE	0	0	4+	0/+	0	0/+	0/+	0	0
Nefazodon	5HT	0	0	3+	0	0	2+	+	+	0/+
Trazodon	5HT	0	0	3+	0	0	2+	+	+	0/+

Buspiron; 5- HT1A parsiyel agonisti olan anksiyolitik ilaçtır.

Simetidin; histamin H2 blokörü peptik ülser ilacıdır.

SELEKTİF SEROTONİN REUPTAKE İNHİBİTÖRLERİ (SSRI)

- Fluoksetin, fluvoksamin, paroksetin, vilazodon, sibutramin, sertraline, sitalopram SSRI grubunun üyeleridir.
- Depresyon tedavisinde günümüzde genellikle ilk seçenektirler.
- Post-travmatik stres bozukluğunda ve anksiyete tedavisinde de öncelikle tercih edilirler.

Serotoninin Etkileri & Endikasyonları

- **Antidepresan etki**leri nedeniyle: Depresyon tedavisinde;
- **Anksiyolitik etki**leri nedeniyle: Kronik aksiyete tedavisinde, Postravmatik stres bozukluğunda, Sosyal fobi tedavisinde;
- **Antiobsesyonel etki**leri nedeniyle: Obsesif kompulsif bozukluk tedavisinde;
- **İştah azaltıcı etki**lerini nedeniyle: Obezite tedavisinde, Bulumia nevroza tedavisinde kullanılabilirler
  - o Ancak paroksetin kilo aldırabilir

SSRI'lar İyi Tolere Edilen İlaçlardır

- SSRI'ların: Kardiyak yan etkileri, obezite riskleri, antikolinerjik yan etkileri, sedatif ve hipotansif yan etkileri hemen hemen hiç yoktur.
- Çünkü histamin, alfa$_1$ ve muskarinik reseptörler üzerine etkileri yoktur

SSRI'ların Yan Etkileri

- **Mikrozomal enzimlerin (CYP) inhibisyonuna bağlı;**
  - o Sıkça ilaç etkileşimlerine neden olurlar
  - o Örneğin tamoksifen'in aktif metabolitine dönüşmesini engelleyerek etkisini azaltırlar
  - o CYP 1A2, 2D6, 2C9 VE 3A4 ile metabolize olan ilaçlar ile etkileşime girerler
- **5-HT$_3$ uyarımına bağlı;**
  - o Gastrointestinal sistem yan etkileri (En sık) (Bulantı, Kusma, Emezis) gelişebilir
- **5-HT$_2$ uyarımına bağlı;**
  - o Uykusuzluk, Artmış anksiyete, İnsomnia
  - o Seksüel disfonksiyon: Libido azalması, Erektil disfonksiyon, Anorgazmi, Ejekülasyon inhibisyonu oluşturabilirler
    - ▪ Çünkü serotonin GnRH'ı azaltır, prolaktin'i arttırır
    - ▪ Bir TAD olan klomipramin'in de seksüel disfonksiyon yapma ihtimali yüksektir. Nedeni yine serotonin'i arttıma ihtimalinin fazla olmasıdır.
- **Kronik kullanımda entellektüel fonksiyonların küntleşmesine bağlı;**
  - o Düz affekt fenomeni gelişebilir
- **Dikkat:** Antikolinerjik, sedatif ve kardiyotoksik etkileri diğer antidepresanlardan çok daha azdır!

6. Aşağıdakilerden hangisi antidepresan ilaç <u>değildir</u>? (Nisan-2001)

A) Fluoksetin
B) Fluvoksamin
C) Trazodon
D) Trifluoperazin
E) Moklobemid

Doğru cevap: D

Santral sinir sisteminde hangisi hangi gruptandır soruları sıklıkla karşımıza çıkabilmektedir. Burada trifluperazin eski bir nöroleptik ilaçtır, antidepresan değildir.

Fluoksetin ve Fluvoksamin SSRI'dır.

Trazodon, atipik antidepresandır.

Moklobemid, selektif MAO-A inhibitörü antidepresandır.

7. Ağrı ve disfori semptomlarını iyileştirmek amacıyla fibromiyalji tedavisinde kullanılan ve serotonin – noradrenalin geri alım inhibitörü olan ilaç aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 2017 Orijinal)

A) Nefazodon
B) Vortioksetin
C) Milnasipran
D) Fluvoksamin
E) Ziprasidon

Doğru cevap: C

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Fibromiyalji tedavisinde kullanılan ve serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörü olan ilaç aşağıdakilerden hangisidir?** (Nisan 2017 BENZERİ)
>
> A) Trazodon
> B) Fluoksetin
> C) Milnasipran
> D) Sertralin
> E) Asenapin
>
> ***Doğru cevap: C***

Fibromiyalji görece yeni bir tanı olması ve bu tanı için ruhsat alan yeni ve az sayıda ilaç bulunması nedeni ile TUS'un beklenen yeni sorularından biri olarak kabul edilebilir.

Soruda tanımlanmış olan serotonin – noradrenalin geri alım inhibitörü (SNRI) ilaçlar arasında venlafaksin, desvenlafaksin, milnasipran, levomilnasipran ve duloksetin yer alır. Seçenekler arasındaki tek SNRI ise zaten milnasipran olduğu için cevap da "C" seçeneği olmak zorundadır.

Fibromiyalji için önerilen diğer ilaçlara bakılacak olursa, pregabalin, SNRI'lar içinde duloksetin, milnasipran ve levomilnasipran, trisiklik antidepresanlar arasında amitriptilin sayılabilir.

Nefazodon ve trazodon, atipik antidepresanlar arasında yer alır. Postsinaptik 5HT-2A reseptör blokajı yapar.

Vortioksetin, serotonin modülatörü olarak kabul edilir. Serotonin uptake blokeri, 5HT1A reseptör agonisti. 5HT3 ve 7 antagonistidir. Major depresyon tedavisinde kullanılır.

Fluvoksamin, fluoksetin ve sertralin, selektif serotonin geri alım inhibitörü (SSRI) grubunda yer alır.

Ziprasidon ve asenapin, atipik antipsikotik ilaçtır.

8. Aşağıdaki antidepressan ilaçlardan hangisi; vücutta aktif metabolit <u>oluşturmaz</u>? (Eylül - 2002)

A) Klomipramin
B) Paroksetin
C) Sertralin
D) Fluoksetin
E) Trazodon

Doğru cevap: B

Paroksetin, diğer ilaçların aksine vücutta aktif metabolit oluşturmaz. Bu nedenle kısa etkilidir. Diğer seçeneklerdeki ilaçların farklı bir aktif metaboliti vardır.

Aktif metabolit oluşturmayan diğer antiidepresanlar; fluvoksamin ve sitalopramdır.

ÖZELLİKLİ SSRI'LAR

- **Yarı ömrü uzun olan:** Fluoksetin
  - o Aktif metaboliti (norfluoksetin) olduğu için ve plazma proteinlerine yüksel oranda bağlandığı için etkisi uzundur.
  - o Bir TAD olan protriptilinden daha uzun etkilidir.

- **Etki süresi kısa olanlar:** Sitalopram > Paroksetin > Fluvoksamin
  - o Aktif metabolitleri olmadığı için etkileri kısadır
- **Yüksek biyoyararlanımı olan:** Fluvoksamin
- **Potent etkili olan:** Paroksetin
- **Seksüel disfonksiyon riski en fazla olan:** Paroksetin
- **Obezite/Blumia nevroza tedavisinde tercih edilen:** Sibutramin
- **Plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanan:** Sertralin
- **Belirgin presistemik eliminasyona uğradığı için tok karna biyoyararlanımı artan:** Sertralin
- **Konjenital kardiyak malformasyon yapabilen:** Paroksetin

9. Aşağıdaki ilaçlardan hangisi adrenerjik sinir uçlarında monoamin oksidaz inhibisyonu yapar? (Eylül - 2009)

A) Neostigmin B) Atropin
C) Tranilsipromin D) Propranolol
E) Tetrodotoksin

Doğru cevap: C

Tranilsipromin, pargilin... non selektif MAO inhibitörüdür.

Propronalol bir beta blokördür.

Atropin bir nonselektif muskarinik reseptör blokördür.

Neostigmin ise kolinesteraz inhibitörüdür.

Tetrodotoksin ve onun benzeri olan **saksitoksin, sodyum kanal blokajı yaparak** aksonal iletimi seçici olarak bloke ederler.

Monoamin oksidaz (MAO) inhibitörleri		
Non-Selektif İnhibitörler	MAO-A İnhibitörleri	MAO-B İnhibitörleri
• Tranilsipromin • Pargilin • İsokarboksazid • Fenelzin • Nialamid	• Moklobemid • Brofaramin • Pirlindol • Klorjilin • Toloksanton	• Selejilin • Rasajilin

10. Aşağıdakilerden hangisi MAO inhibitörü değildir? (Nisan 2002)

A) Tranilsipramin
B) İzokarboksid
C) Bromokriptin
D) Selejilin
E) Fenelzin

Doğru cevap: C

Bromokriptin dopamin reseptör agonisti ergot türevidir. Prolaktinoma ve Parkinson hastalığı tedavisinde kullanılır. Ayrıntılı bilgi için bir önceki soru açıklamasındaki tabloyu inceleyiniz.

11. Aşağıdaki antidepresan ilaçlardan hangisi MAO-A inhibisyonu yapar? (Eylül 2002)

A) Moklobemid
B) İmipramin
C) Amoksapin
D) Fluoksetin
E) Sertralin

Doğru cevap: A

Ayrıntılı bilgi için bir önceki soru açıklamasındaki tabloyu inceleyiniz.

İmipramin bir trisiklik antidepresandır.

Fluoksetin ve sertralin birer SSRI'dır.

Amoksapin, loksapin türevi antipsikotik etkili antidepresandır.

12. Aşağıdaki ilaçlardan hangisinin antidepresan etkinliği; monoamin oksidaz (MAO-A) enziminin inhibisyonuna bağlıdır? (Nisan 2007)

A) Bupropion
B) Mianserin
C) Moklobemid
D) Maprotilin
E) Fluoksetin

Doğru cevap: C

Moklobemid; selektif MAO-A inhibisyonu yapan antidepresan ilaçtır.

Bupropiyon ve mianserin; atipik antidepresanlardır.

Fluoksetin; SSRI grubunun en uzun etkili üyesidir.

MAO İnhibitörlerinin Yan Etkileri

- Tiramin intoksikasyonu (Hipertansif kriz)
  - o Tiramin içeren gıdalar ve psödoefedrin, fenilpropalamin gibi grip ilaçlar ile birlikte kullanılmamaları gerekir.
- Hepatotoksite
- Seksüel disfonksiyon
- Kilo alımı
- Uyku bozukluğu

13. Depresyon nedeniyle ilaç alan, mayalı peynir yiyince tansiyonu yükselen ve hemipleji gelişen hastada hangi ilaç kullanılıyor olabilir? (Nisan-94)

A) Tranilsipramin B) Nortriptilin
C) İmipramin D) Amfetamin
E) Rezerpin

Doğru cevap: A

Soruda tiramin reaksiyonu tarifleniyor...

TİRAMİN İNTOKSİKASYONU

- Beyaz beyaz peynirde tiramin bulunur
  - o **Bulunduğu diğer yerler:** Bira, tavuk ciğeri, çikolata, fermante soslar, ringa balığı, kırmızı şarap, **mayalı yiyecekler**
- **Tiramin;** hem MAO-A hem de MAO-B ile yıkılır.
- **Beyaz peynir + Nonselektif MAO inhibitörü kullanımında tiramin intoksikasyonu gelişir.**

- **Klinik:** Hipertansiyon, Taşikardi, Oksipital baş ağrısı
- **Tedavi:** Antihipertansif ilaç (Özellikle alfa blokörler tercih edilir)

14. Amitriptilin intoksikasyonu nedeniyle acil servise getirilen bir hastada aşağıdakilerden hangisinin görülme olasılığı en azdır? (Nisan 2006)

A) Sıcak ve kuru deri
B) Azalmış bağırsak sesleri ve hareketleri
C) Taşikardi
D) Toplu iğne başı pupilla
E) Hipotansiyon

Doğru cevap: D

Amitriptilin bir trisiklik antidepressandır. Soruda TAD intoksikasyon bulguları sorgulanmaktadır.TAD zehirlenmesinde antikolinerjik etkiye bağlı olarak midriyazis olur. Toplu iğne başı pupil morfin intoksikasyon bulgusudur.

TRİSİKLİK ANTİDEPRESANLARIN YAN ETKİLERİ

- **Kolinerjik (muskarinik) reseptör antagonismasına bağlı (En sık)**
  - o **Antikolinerjik bulgular:** Midriazis, Taşikardi, Konstipasyon, İdrar retansiyonu, Ağız kuruluğu, Hafıza disfonksiyonu.
- **Alfa reseptör antagonismasına bağlı**
  - o **$Alfa_1$ resptör blokajına bağlı:** Ortostatik hipotansiyon, Refleks taşikardi, Sedasyon
  - o **$Alfa_2$ reseptör blokajına bağlı:** Antihipertansif $alfa_2$ agonistlerin etkisini azaltırlar
- **Histamin antagonismasına bağlı**
  - o Sedayon, kilo alımına neden olabilirler.

15.

I. Histamin H_1 reseptörleri – Gastrointestinal sistem hareketliliğinde azalma
II. Muskarinik asetilkolin reseptörleri – Ağız kuruluğu
III. α_1-adrenerjik reseptörler – Uyku hâli

Trisiklik antidepresanların bloke ettikleri reseptörler ve bu blokaj sonucunda oluşan yan etkilerle ilgili yukarıdaki eşleştirmelerden hangileri doğrudur? (Ağustos 2017 Orijinal)

A) Yalnız I **B)** Yalnız II
C) Yalnız III **D)** I ve III
E) II ve III

Doğru cevap: E

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Aşağıdakilerden hangisi trisiklik antidepresanların advers etkileri ile ilgili olarak yanlıştır? (Ağustos2017 BENZERİ)

A) Alfa-1 adrenerjik reseptör blokajına bağlı anejekülasyon
B) Alfa-1 adrenerjik reseptör blokajına bağlı ortostatik hipotansiyon
C) Muskarinik asetilkolin reseptör blokajına bağlı bradikardi
D) Muskarinik asetilkolin reseptör blokajına bağlı ağız kuruluğu
E) Histamin H_1 reseptör blokajına bağlı sedasyon

Doğru cevap: C

Trisiklik antidepresanlar (TAD) esas olarak değişik derecelerde serotonin ve/veya noradrenalin geri alımını bloke ederek antidepresan etki gösterirler. Ancak bu etkilerinin yanında, daha çok advers etkilere neden olabilecek birden fazla reseptör üzerinde de antagonistik etki gösterirler. Farmakolojide birden fazla reseptör üzerinden etki ve/veya advers etkilere neden olan ilaçlar her zaman iyi soru kaynaklarıdır.

Trisiklik antidepresanlar (TAD) advers etkileri temelde 3 reseptör üzerinden gösterirler. Bunlar histamin H1, adrenerjik alfa-1 ve muskarinik asetilkolin reseptörleridir.

TAD'lar özellikle **muskarinik asetilkolin reseptör blokajına** bağlı kabızlık, ağız kuruluğu, bulanık görme, taşikardi, idrar yapmada zorluk yapabilirler. **Alfa-1 adrenerjik reseptör blokajına** bağlı özellikle yaşlı bireylerde ortostatik hipotansiyon ve sedasyon görülebilir. TAD'lar **histamin H-1 reseptörler üzerinde** de kuvvetli antagonizma gösterirler ancak bu etki esas olarak santral sinir sisteminde izlenir ve buna bağlı sedasyon, uyku hali gözlenebilir.

TAD'lara bağlı gastrointestinal hareketlerde azalma (kabızlık) histamin H-1 antagonizmasına değil, antimuskarinik etkiye atfedilmektedir.

TAD'lar muskarinik asetilkolin reseptör blokajına bağlı olarak bradikardi değil taşikardi oluştururlar.

Aşağıdaki tabloda trisiklik antidepresanların advers etkileri izlenmektedir.

"Antidepresanların yan etkileri" başlıklı tabloya bakınız.

16. Aşağıdakilerden hangisi heterosiklik antidepresan ilaçların yan etkilerinden biri değildir? (Nisan-91)

A) Mani
B) Kabızlık
C) İdrar retansiyonu
D) Retina dekolmanı
E) Ortostatik hipotansiyon

Doğru cevap: D

Antidepressan ilaçlar genellikle antikolinerjik etkileri nedeniyle midriazise neden olur ve gözde yakın görmeyi bozarlar. Ancak retina dekolmanı gibi ciddi yan tesirleri yoktur. Miyotik ajanlarda retina dekolmanı riski vardır.

İdrar retansiyonu, kabızlık, mani ve ortostatik hipotansiyon da gözlenen diğer yan etkilerdir.

17. Akut migren tedavisinde etkili olmayan; ancak migren profilaksisinde etkili olan ilaç aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 2008)

A) Sumatriptan
B) Ergotamin
C) İbuprofen
D) Amitriptilin
E) Naproksen

Doğru cevap: D

Antidepresanların yan etkileri										
Sınıf / İlaç		Yan Etkiler								
Nor-adrenalin reuptake inhibitörleri	Uptake/ transmitter	Ajitasyon	Epilepsi	Sedasyon	**TA ↓	*M ↓	GİS etkileri	Kilo alımı	Seksüel etkiler	Kardiak etkiler
Amitriptilin	NE, 5HT	0	2+	3+	3+	3+	0/+	2+	2+	3+
Klomipramin	NE, 5HT	0	3+	2+	2+	3+	+	2+	3+	3+
Doksepin	NE, 5HT	0	2+	3+	2+	2+	0-+	2+	2+	3+
Imipramin	NE, 5HT	0/+	2+	2+	2+	2+	0/+	2+	2+	3+
Trimipramin	NE, 5HT	0	2+	3+	2+	3+	0/+	2+	2+	3+
Amoksapin	NE, DA	0	2+	+	2+	+	0,'+	+	2+	2+
Desipramin	NE	+	+	0/+	+	+	0/+	+	2+	2+
Maprotilin	NE	0/+	3+	2+	2+	2+	0/+	+	2+	2+
Nortriptilin	NE	0	+	+	+	+	0/+	+	2+	2+
Protriptilin	NE	2+	2+	0/+	+	2+	0/+	+	2+	3+

Sorudaki profilakside etkili ancak akut krizde etkisiz ifadesine dikkat edilmelidir. Migren tedavisinde kullanılan birçok ilaç bulunmaktadır. Amitriptilin bir trisiklik antidepressandır. Etkisini üç hafta sonra gösterir. Dolayısıyla akut krizden çok profilakside tercih edilir.

MİGREN TEDAVİSİ

Akut krizde fizyopatoloji: Tam olarak bilinmiyor. Vazodilatasyon ve inflamatuar mediyatörlerin salınımına bağlı geliştiği düşünülmektedir. Trigeminal sinirin salgıladığı CGR; serebral arteri gevşetir. Ayrıca substance P ve nörokinin A'nın rolü de vardır. Perivasküler damarladaki ödeme bağlı gerginlik ağrıya neden olur.

Akut Kriz Tedavisinde: Genellikle vazokonstriktör ilaçlar kullanılır

- Serotonin 5-$HT_{1B/1D}$ parsiyel agonistleri (Triptanlar)
  - o Presinaptik 5$HT_{1D/1B}$ uyarılınca vazoaktif peptidler salgılanamaz. Bu reseptörleri sadece triptanlar değil ergotlar da uyarır:
  - o Ayrıca bu ilaçlar vazokonstriksiyon ile perivasküler gerilimi azaltır, ağrıyı giderir.
  - o MAO ile metabolize olurlar: MAO inhibitörleri ile birlikte kullanılmamalıdırlar
  - o Hızlı etkili olan: **Sumatriptan**
  - o Uzun etkili olanlar: Frovatriptan > Naratriptan
  - o Yüksek biyoyararlanıma sahip olan: Rizatriptan
  - o Plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanan, Karaciğer yetmezliğinde kontrendike olan: Eletriptan
  - o Karaciğer veya böbrek yetmezliğinde kontrendike olan: Naratriptan, Eletriptan
  - o Wolf-Parkinson-White sendromunda kontrendike olan: Zolmitriptan
  - o Diğerleri: Almotriptan, Zolmitriptan
  - o Kontrendikasyonları: İskemik bağırsak hastalığı, iskemik veya vazospastik koroner arter hastalığı, serobrovasküler hastalık, periferik vasküler hastalık, kontrolsüz hipertansiyon
- Ergot alkaloidleri: **Ergotamin**, Dihidroergotamin
  - o Dikkat: Migren krizinde kullanılan iki kasıcı etkili ilaç (ergotlar ve triptanlar), kişide hipertansif krize neden olabilecekleri için birlikte kullanılmaz. Birinden diğerine geçmek gerekirse arada mutlaka 24 saatlik süre olmasına dilkkat edilmelidir.
- Serotonin 5-HT_{1F} agonisti: Lasmiditan
- CGRP antagonistleri: Telcagepant, Olcegepant
- Analjezik amaç ile kısa süreli kullanım: Nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar **(naproksen, ibuprofen...)**, Opioidler
- Bulantı- kusmayı önlemek için: Metoklopramid de kullanılabilir

Migren Proflaksisinde Kullanılan İlaçlar

- Serotonin 5-HT_{2A} antagonistleri (Metiserjid, Pizotifen, Siproheptadin)
- Beta blokörler (Propranolol)
- Kalsiyum kanal blokörleri: Verapamil, Flunarizin
- Antidepresanlar: **TAD (Amitriptilin)**, SSRI
- Antikonvülzan ilaçlar: Valproik asit, Topiramat

Flunarizin: Hem kriz hem de profilakside kullanılır: Antihistaminik etkili kalsiyum kanal blokörüdür.

18. Aşağıdakilerden hangisi lityumun yan etkilerinden biri değildir? (Eylül-90)

A) Hipotiroidi
B) Guatr
C) Oligüri
D) Poliüri
E) Ekzoftalmus

Doğru cevap: C

Lityum; oligüri değil poliüriye neden olur.

LİTYUMUN YAN ETKİLERİ

- **Guatr:** Hipotiroidiye neden olabilir
- **Su retansiyonuna bağlı: Ödem, Kilo alımı**
- **Nefrotoksite: Nefrojenik diyabetus inspidus & Polidipsi**
  - o Nefrojenik DI tedavisinde: Amilorid, Tiazid kullanılır
- **Santral sinir sistemi toksitesi: Tremor, Ataksi, Afazi**
  - o Tremor tedavisinde: Beta blokörler (Propranolol, Atenolol) kullanılır
- **Cilt toksitesi:** Dermatit, Follikülit, Alopesi, Psöriazis ve aknede agrevasyon
- **Elektrokardiyogramda değişimler:** T dalga düzleşmesi, U dalga belirginleşmesi, Sinüs bradikardisi, AV bloklar
  - o SA nodu deprese ettiği çin **hasta sinus sendromu**na neden olabilir (bradikardi-taşikardi)
- **Lökositoz**: Bu nedenle lökopeni tedavisinde lökopeozisi uyarmak için de kullanılır
- **Teratojenite** (Gebelikte grup D'de bulunur)
  - o **İntrauterin dönemde maruziyet:** Ebstein anomalisine (trisükpit kapağın inferior yerleşimi, pulmoner arter çıkış darlığı) neden olabilir
  - o **Sütle alım:** Gevşek bebek sendromuna neden olabilir
  - o **Yenidoğandaki etkileri:** Letarji, Siyanoz, Zayıf emme, Moro reflekste azalma, Hepatomegali, Kardiyak anomali

19. Lityum tedavisinde aşağıdaki yan etkilerin hangisinin görülmesi beklenmez? (Eylül 2014 Orijinal)

A) Hiperrefleksi
B) Poliüri
C) Tremor
D) Hipertansiyon
E) Dizartri

Doğru cevap: D

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Bipolar hastalık profilaksisinde kullanılan, gebelikte alınması sonucu bebekte Ebstein anamolisi yaratabilen, anne sütüne geçtiğinde floppy baby adı verilen bebekte hipotoni tablosu oluşturan ve terapotik aralığı dar olan ilaç aşağıdaki yan etkilerden hangisini oluşturmaz? (Eylül 2014 BENZERİ)

A) Hipotiroidi
B) Lökopeni
C) EKG değişiklikleri
D) Ataksi
E) Tremor

Doğru cevap: B

Lityum bipolar hastalığın proflaksisinde kullanılan önemli bir ilaçtır. Ancak terapötik aralığı oldukça dardır ve sıklıkla yan etkiler (Ebstein anaomalisi, floppy baby vb) oluşturur. Lityum hipertansiyon değil, hipotansiyon yapabilir. Lökopeni değil lökositoz yapar.

Lityuma ait yan etkiler aşağıdaki gibi özetlenebilir:

- **Guatr:** Hipotiroidiye neden olabilir.
- **Su retansiyonuna bağlı:** Ödem, Kilo alımı
- **Nefrotoksite:** Nefrojenik diyabetus inspidus & Polidipsi
- Poliüri, hipotansiyon
- **Santral sinir sistemi toksitesi:** Tremor, Ataksi, Afazi
- **Cilt toksitesi:** Dermatit, Follikülit, Alopesi, Psöriazis ve aknede agrevasyon
- **Elektrokardiyogramda değişimler:** T dalga düzleşmesi, U dalga belirginleşmesi, Sinüs bradikardisi, AV bloklar.
- **Lökositoz:** Bu nedenle lökopeni tedavisinde lökopeozisi uyarmak için de kullanılır.
- **Teratojenite (Gebelikte grup D'de bulunur): İntrauterin dönemde maruziyet:** Ebstein anomalisine neden olabilir.
- Anne sütü ile bebeğe geçerse; gevşek bebek (floppy baby) sendromuna neden olabilir.
- **Tremor:** En sık yan etkisi ellerde olur.
- Alopesi
- Hiperparatiroidi

20. Aşağıdaki ilaçlardan hangisi; fetüste Ebstein anomalisine neden olabilir? (Eylül 2004)

A) Ampisilin
B) Digoksin
C) Fenobarbital
D) Streptomisin
E) Lityum

Doğru cevap: E

Lityum anne sütüne geçtiği için bebekte hipotoni, hipotermi ve siyanoz ile seyreden gevşek bebek sendromuna yol açar. İntrauterin maruziyette Ebstein anomalisi ortaya çıkar.

21. Nefrojenik diyabetes insipidus nedeni olabilen ilaç; aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan-99)

A) Lityum
B) Metisilin
C) Neomisin
D) Furasemid
E) Fenasetin

Doğru cevap: A

Nefrojenik diyabetes insipidus (DI) böbrek tübüllerinin ADH'ye yanıt vermemesi nedeniyle idrar yoğunlaştırma yeteneğinin olmaması dışında diğer böbrek fonksiyonlarının normal olduğu bir hastalıktır. Lityum; ilaç olarak nefrojenik DI'nin en sık nedenidir.

Diabetus Insipidus (DI) Nedenleri

- Hiperkalsemi, Hipokalemi
- Demeklosiklin (Tetrasiklin grubu antibiyotik)
- Metoksifluran (Genel anestezik)
- Lityum (Mani tedavisi)
- Foskarnet (Antiviral)
- Klozapin (Antipsikotik)

22. Aşağıdakilerden hangisi böbreklerden lityum atılımını hızlandırır? (Eylül 2001)

A) Tiazid türevi diüretikler
B) Aminofilin
C) İndometazin
D) Kaptopril
E) Probenesid

Doğru cevap: B

A seçeneğinde çeldirici olarak bulunan tiyazid türevlerine dikkat. Tiyazidler lityum plazma düzeyini artırırlar. Metilliksantinler, lityumun atılımını hızlandırarak plazma dzeyini azaltırlar.

Lityum plazma düzeyi	
Arttıranlar	Azaltanlar
• Dehidratasyon, Diyare • Hiponatremi • ACE inhibitörleri & ARB • NSAİİ (Aspirin ve Asetaminofen hariç) • Böbrek yetmezliği • Tiazid & Loop diüretikler (Asetazolamid hariç) • Potasyum tutucu diüretikler • Probenesid	• Metiksantinler (Kafein, Aminofilin, Teofilin) • Osmotik diüretikler • Triamteren • Gebelik

23. Aşağıdakilerden hangisi, etkisini endojen serotonin miktarını değiştirerek göstermez? (Eylül 2003)

A) Fluoksetin
B) Sertrali
C) Ketanserin
D) Triptofan
E) Kloramfetamin

Doğru cevap: C

Ketanserin 5-HT2 reseptör antagonistidir. Serotonin düzeylerinde bir değişikliğe neden olmaz. Ayrıca alfa1 blokör etkisi nedeniyle vazodilatasyon sağlar. Reynaud sendrom tedavisinde kullanılır.

Fluoksetin ve **sertralin** serotonin geri alımını selektif olarak inhibe eden antidepresan ilaçlardır.

Triptofan serotoninin vücutta sentezlendiği öncül maddedir.

Kloramfetamin beyinde serotonerjik sinir uçlarını tahrip eder ve serotonin düzeyini düşürür.

Sertralin, paroksetin, fluvoksamin ve sitalopram birer SSRI'dır.

24. Aşağıdaki antidepresan ilaçlardan hangisinin antimuskarinik etkisi en azdır? (Nisan-2013)

A) Amitriptilin
B) Doksepin
C) Protriptilin
D) Fluoksetin
E) Nortriptilin

Doğru cevap: D

Antimuskarinik (antikolinerjik) etkiler en fazla TAD'da, en az ise SSRI'larda gözlenir. Fluoksetin; SSRI grubunun en uzun etkili üyesidir. Diğer seçeneklerin tamamı birer TAD'dır.

ANTİDEPRESANLAR

- En fazla seksüel disfonsiyona ve ganstrointestinal sistem intoleransına neden olanlar: SSRI
  - o **SSRI'ların:** Kardiyak yan etkileri, obezite riski, antikolinerjik yan etkileri, sedatif ve hipotansif yan etkileri hemen hemen hiç yoktur. Çünkü histamin, alfa$_1$ ve muskarinik reseptörler üzerine etkileri yoktur.
  - o Seksüel disfonksiyon riskinin yüksek olduğu bir diğer grup ise: MAO inhibitörleridir
- En fazla kardiyak yan etkilere, kilo alımına ve antikolinerjik yan etkiye neden olanlar: TAD
  - o TAD'ların: Ganstrointestinal sistem yan etkileri ise minimaldir

25. Aşağıdakilerden hangisi serotonin geri alımını inhibe ederek; sinaptik aralıkta serotonin düzeyinin artmasına neden olur? (Eylül 2006)

A) Fluoksetin
B) Rezerpin
C) Buspiron
D) p-klorofenilalanin
E) Ketanserin

Doğru cevap: A

Seçenekler içinde sinaptik aralıkta seratonin aktivitesini arttırabilecek başa ilaçlar da var. Ancak reuptake inhibisyonu yapan tek ilaç; fluoksetindir.

Rezerpin; adrenerjik nöron blokörüdür.
Buspiron; 5-HT$_{1A}$ parsiyel agonisti anksiyolitik ilaçtır.
Klorfenilalanin; serotonin sekresyonunu hızlandırır.

Katanserin; 5-HT_2 blokörü migren ilacıdır.

26. Depresyon tedavisinde kullanılan sertraline ve fluoksetinin etki mekanizmasıyla ilgili olarak aşağıdaki ifadelerden hangisi doğrudur? (Aralık 2010)

A) 5-HT_{1A} reseptörlerini bloke ederek sinapsta 5-HT düzeyini artırır.
B) 5-HT taşıyıcısını aktive ederek sinapsta 5-HT düzeyini artırır.
C) 5-HT_{1D} reseptörlerini uyararak sinapsta 5-HT düzeyini artırır.
D) 5-HT taşıyıcısını inhibe ederek sinapsta 5-HT düzeyini artırır.
E) 5-HT_{1A} reseptörlerini aktive ederek sinapsta 5-HT düzeyini artırır.

Doğru cevap: D

Reuptake (gerialım) inhibisyonu yapan antidepresan ilaçların isimleri ve etki mekanizmalarının sorgulandığı bir sorudur. Selektif serotonin reuptake blokörleri (SSRI), sinaptik kavşaktaki serotoninin nörona gerialımını bloke ederek sinaptik kavşakta serotonin biriktiren antidepresan ilaçlardır. Soruda belirtilen fluoksetin, bir selektif serotonin reuptake blokörü (SSRI) grubu antidepresandır.

27. Serotonin ve dopamin'e kıyasla, noradrenalin için daha selektif bir geri alım inhibitörü olan antidepresan ilaç aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül 2011)

A) Sertralin
B) Trazodon
C) İmipramin
D) Reboksetin
E) Venlafaksin

Doğru cevap: D

Bu soruda noradrenalin geri alımına diğerlerine göre daha selektif antidepressan yani NSRI (noradrenalin selektif re-uptake inhibitörleri)'lardan biri sorulmaktadır. Atomeksetin ve reboksetin, NSRI'dır.

Sertralin; bir SSRI'dır ve serotonine selektiftir.

Trazodon; atipik bir antidepressandır.

İmipramin; trisiklik antidepressanların en klasik örneklerinden birisidir.

Venlafaksin; serotonin ve noradrenalin geri alımını inhibe eden bir antidepressan ilaçtır.

REBOKSETİN

- **NA** geri alım pompasını inhibe eder. NA geri alımını seçici olarak inhibe ettiğinden trisikliklerle görülen yan etkiler daha az görülür.
- En sık görülen **yan etkileri;** ağız kuruluğu, kabızlık, uykusuzluk, terleme, baş dönmesi, bulantı, idrar retansiyonu, taşikardidir.
- MAO inhibitörleri ile birlikte kullanılmamalıdır; **hipertansif kriz** ortaya çıkabilir.

28. Aşağıdaki ilaçlardan hangisi, bipolar (manik-depresif) bozukluğun tedavisinde öncelikli bir seçenek değildir? (Nisan 2012)

A) Karbamazepin
B) Lamotrijin
C) Lityum karbonat
D) Valproik asit
E) Duloksetin

Doğru cevap: E

Seçeneklerde bulunan duloksetin; bir antidepressan'dır. Etki kalıbı olarak venlafaksin'e benzer. Selektif serotonin-noradrenalin geri alım inhibitörüdür. Antidepresan ilaçlar; bipolar hastalıktedavisinde kullanılmaz.

Mani/Bipolar hastalık tedavisinde kullanılan ilaçlar

Akut tedavi	Profilaksi
• Lityum* • Hipnosedatifler (Benzodiazepinler) • Antipsikotikler (Olanzapin, Ziprasidon, Aripiprazol) • Antiepileptikler (Valproik asit, Lamotrijin, Fenitoin, Topiramat) • Karbamazepin	• Lityum • Karbamazepin

* Lityum akut mani tedavisinde etkili olsa bile günümüzde bu amaçla kullanılmaz, çünkü belirgin etkisi geç dönemde ortaya çıkar

29. Aşağıdaki ilaç – endikasyon eşleştirmelerinden hangisi yanlıştır? (Nisan 2017 BENZERİ)

A) Moklobemid- Atipik depresyon
B) Atomeksetin – Dikkat eksikliği
C) Milnasipran – Fibromyalji
D) Karbamazepin – Porfiria kutanea tarda
E) Pregabalin – Nöropatik ağrı

Doğru cevap: D

Karbamazepin, porfirada endike değil kontrendikedir.

Karbamazepinin, antiepileptik bir ilaçdır, ayrıca bipolar hastalık tedavisinde, trigeminal nevraljide, diabetes insipidusda da kullanılabilir.

Moklobemid ve broforamin, selektif MAO-A inhibitörüdür ve atipik depresyonda kullanılır.

Atomeksetin ve reboksetin, selektif noradrenalin geri alım inhibitörü olan antidepresan ilaçlardır (NRI) ve dikkat eksikliği sendromunda da kullanılabilirler.

Milnasipran, serotonin – noradrenalin geri alım inhibitörü (SNRI) ilaçlar arasında yer alır ve sadece fibromyalji tedavisinde kullanılır. Venlafaksin, desvenlafaksin, levomilnasipran ve duloksetin grubun diğer üyeleridir. Fibromiyalji için önerilen diğer ilaçlara bakılacak olursa, pregabalin, SNRI'lar içinde duloksetin, milnasipran ve levomilnasipran, trisiklik antidepresanlar arasında amitriptilin sayılabilir.

Pregabalin, antiepileptik bir ilaçdır ve ayrıca nöropatik ağrı, fibromyalji tedavisinde kullanılır.

Antidepresan ve Antimanik İlaçlar İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Gebede kullanımı önerilmeyen antidepresanlar...** Paroksetin, venlafaksin
2. **Post sinaptik 5HT2A reseptör blokajı yapan ant idepresanlar...** Nefazodon, trazodon, mirtazapin, mianserin
3. **Çocukluk çağı depresyonu, enürezis nokturna ve panik bozukluklarda kullanılan trisiklik antidepresan (TAD) ilaç...** İmipramin
4. **Obsesif kompulsif bozuklukta güçlü etki gösteren TAD...** Klomipramin
5. **Yirmibeş yaşında kadın hastan sabahları işe hep geç kaldığı için işini kaybetmek üzere olduğu belirtiyor. Hasta işe geç kalmasının nedenini, açık kalma ihtimaline karşı evinin ve arabasının kapısını tekrar tekrar kontrol etmek istemesinden kaynaklandığını söylüyor. Bu hastanın tedavisinde aşağıdakilerden hangisi en iyi seçenektir...** Klomipramin (Obsesif kompulsif bozukluk tanımlanmış)
6. **Analjezik etkili olan ve migren proflaksisinde, fibromyaljide, kronik ağrı sendromlarında kullanılan TAD...** Amitriptilin
7. **TAD zehirlenmesinde fizostigmin kontrendikedir, sodyum bikarbonat ve lidokain kullanılır.**
8. **Kardiyopulmoner resüsitasyonda aritmileri tedavi etmek için erken dönemde sodyum bikarbonat verilmesinin yararlı olduğu durum aşağıdakilerden hangisidir...** Trisiklik antidepresan zehirlenmeleri
9. **Sedatif etkisi güçlü olduğu için insomnia da kullanılan ve priapism (ağrılı ereksiyon) yapan atipik antidepresan...**Trazodon
10. **Mirtazapin, noradrenalin geri alım blokajı yapmaz.**
11. **Mirtazapin ve mianserin, presinaptik alfa2 reseptör blokajı yapar.**
12. **Bupropion, atipik antidepresandır. Amfetamin türevi olduğu için sedasyon oluşturmaz. Konvulziyon yapar. Sigara bağımlılığı tedavisinde kullanılır. İştahı azaltır ve obezite tedavisinde kullanılır.**
13. **EPYE oluşturan tek antidepresan...**Amoksapin
14. **Antimuskarinik, antihistaminerjik ve alfa blokaj etkileri az olan...**SSRI ve SNRI (venlafaksin, duloksetin...)
15. **Kardiyotoksik, antimuskarinik, antihistaminerjik ve alfa blokaj etkileri fazla olan...** TAD
16. **Seksüel disfonksiyonu en fazla yapanlar...** SSRI ve non selektif MAO inhibitörleri (tranilsipromin, fenelzin...)
17. **SSRI'lar sinaptik aralıkta serotonin biriktirirler. Serotonin; GnRH' azaltıp, prolaktini artırarak seksüel disfonksiyona yol açar. Siproheptadin, 5HT2 resptörlerini bloke ederek SSRI'ların oluşturduğu seksüel disfonsksiyonun tedavisinde kullanılır.**
18. **Atomeksetin selektif noradrenalin geri alım inhibitörü olan antidepresan ilaçlardır (NRI) ve dikkat eksikliği sendromunda da kullanılabilirler.**
19. **Milnasipran, serotonin - noradrenalin geri alım inhibitörü (SNRI) ilaçlar arasında yer alır ve sadece fibromyalji tedavisinde kullanılır.**
20. **Etkileri hızlı başlayan, atipik depresyonda etkili olan ve sağlam kişilerde psişik stimülasyon yapan...** Selektif MAO inhibitörleri (moklobemid, brofaramin)
21. **Yalancı nörotransmitter sinaptik aralıktaki etkiyi azaltır, antidepresan etki oluşturmaz.**
22. **Vortioksetin, serotonin modülatörü antidepresan ilaçdır.**
23. **Hem SSRI'lar gibi serotonin reupteke'ini inhibi eden hem de 5HT1A reseptörünü uyaran antidepresanlar...** Vortioksetin ve vilazodon
24. **İlaca bağlı nefrojenik diyabetes insispidusun en sık sebebi...**Lityum
25. **Lityum hangi enzimi etkilediği için nefrojenik Dİ yapar...** Bifosfat nükleotidaz
26. **Lityum, nöroprotektif ve nörotrofik süreçleri sınırlandıran glikojen sentaz kinaz-3 enzimini inhibe eder.**
27. **Lityum plazma düzeyini azaltanlar...** Teofilin ve aminofilin, Osmotik diüretikler, Gebelik, Asetazolamid (Karbonik anhidraz inh.)

ANTİEPİLEPTİK İLAÇLAR

1. **Sitokrom P450 izoformları ile metabolize edilmemesi ve bu izoformları indüklememesi nedeniyle diğer ilaçlarla etkileşim olasılığı düşük olup, tedavide daha güvenle tercih edilebilecek antiepileptik ilaç aşağıdakilerden hangisidir?** (Nisan 2016 Orijinal)

A) Tiagabin **B)** Rufinamid
C) Levetirasetam **D)** Okskarbazepin
E) Primidon

Doğru cevap: C

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Metabolizma düzeyinde etkileşimine girme ihtimali düşük olduğu için; çoklu ilaç kullanan kişilerde tercih edilen ve SV2A ligandı olan antiepileptik ilaç aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 2016 BENZERİ)

A) Tiagabin B) Valpopik asit
C) Levetirasetam D) Fenitoin
E) Pregabalin

Doğru cevap: C

Antiepileptik ilaçların bir kısmı sitokrom P450 indüktörü ya da inhibitörüdür ve bu nedenle ilaç etkileşmelerine açıktır. Bu soruda doğrudan sitokrom P450 izoformları ile metabolize edilmeyen ilaç sorgulanmıştır.

Metabolizma düzeyinde etkileşime girme ihtimali düşük olan antiepileptikler: Levetirasetam, Gabapentin, Pregabalin'dir. Ancak SV2A ligandı olan levetirasetamdır.

Mikrozomal enzim ve glukuronil transferaz enzimlerini indükleyenler	Mikrozomal enzim ve glukuronil transferaz enzimlerini inhibe eden	Mikrozomal enzim ve glukuronil transferaz enzimlerini etkilemeyenler
• Fenitoin • Karbamazepin • Fenobarbital • Primidon	• Valproik asid	• Levetiracetam • Lacosamid • Gabapentin • Pregabalin

Levetirasetam: Sinaptik veziküler protein SV2A ya bağlanır. Sinaptik glutamat ve GABA salınımı üzerine etkilerinin mekanizması açık değildir. CYP (Sitokrom P450) enzim sistemi ile metabolize olmaz. Bu yüzden ilaç etkileşimine girmez.

Tiagabin: GABA gerialımını (GAT-1) nöronlarda ve glia hücrelerinde inhibe eder. Sitokrom P450 izoformlarını indüklemez ancak metabolizmasında Sitokrom P450 yer alır. CYP 3A4 ile metabolize olur.

Rufinamid: Sodyum kanal blokajı yapar. CYP 3A4 indüktörüdür.

Okskarbazepin: Karbazazepin türevidir. Sodyum kanal blokajı yapar. CYP 3A4/5 indüktörüdür.

Primidon: Vücutta fenobarbitale dönüşür. CYP 2C/3A indüktörüdür.

2. **Aşağıdaki ilaçlardan hangisi terapötik dozlarda hiperglisemiye neden olabilir?** (Eylül 2008)

A) Propranolol **B)** Pramlintid
C) Enalapril **D)** Sülfonamidler
E) Fenitoin

Doğru cevap: E

Fenitoin, hiperglisemi ve diabetojenik etkilere sahip olan antiepileptik ilaçtır.

FENİTOİN'İN YAN ETKİLERİ (= Difenilhidantoin)

- Gingiva hiperplazisi
- Hirşutizm
- Yaygın lenfadenopati
- Lenfadepati (Hodgkin lenfoma veya maling lenfomayı düşündürür)
- **Osteomalazi:** Vitamin D metabolizmasını hızlandırarak, eksikliğini oluşturur
- **Anemi:** Folik asit eksikliğine bağlı megaloblastik anemi gelişir
- **Hiperglisemi:** İnsülin salınım inhibisyonu ile
- **Denge kaybı:** Vestibüloserebral disinhibisyon, Ataksi, Dizartri, Diplopi, Nistagmus
- **Kanama:** Hipoprotrombinemi (Faktör II) (Vitamin K eksikliğine bağlı gelişir)
- **Poliüri:** ADH salınımında azalmaya bağlı gelişir
- Hepatotoksite: Plazma transaminazlarda yükselme
- Gastrointestinal sistem semptomları

3. **Diş eti hiperplazisi yapabilen ilaç aşağıdakilerden hangisidir?** (Eylül-93)

A) Salisilat **B)** Fenitoin
C) Parasetamol **D)** Digoksin
E) Tetrasiklin

Doğru cevap: B

Bir önceki sorunun açıklamasını inceleyiniz.

4. **Uzun süreli fenitoin kullanımı hangi vitamin eksikliğine yol açabilir?** (Nisan 2002)

A) D vitamini **B)** Pridoksin
C) B12 vitamini **D)** C vitamini
E) A vitamini

Doğru cevap: A

Bir önceki sorunun açıklamasını inceleyiniz.

"Epileptik nöbet çeşitleri ve tedavi seçenekleri" başlıklı tabloya bakınız.

Epileptik nöbet çeşitleri ve tedavi seçenekleri		
	Konvansiyonel tedavi seçenekleri	Yeni geliştirilen tedavi seçenekleri
Parsiyel Nöbetler		
• Basit parsiyel nöbet	**Karbamazepin**, fenitoin, valproat	Gabapentin, lakosamid, lamotrijin, levetirasetam, rufinamid, tiagabin, topiramat, zonisamid
• Kompleks parsiyel nöbet	**Karbamazepin**, fenitoin, valproat	Gabapentin, lakosamid, lamotrijin, levetirasetam, rufinamid, tiagabin, topiramat, zonisamid
• Parsiyel + Sekonder tonik-klonik nöbet	**Karbamazepin**, fenobarbital, fenitoin, primidon, valproat	Gabapentin, lakosamid, lamotrijin, levetirasetam, Rufinamid, Tiagabin, Topiramat, Zonisamid
Jeneralize Nöbetler		
• Absans nöbet	**Etosüksimid, valproat,** klonazepam	Lamotrijin
• Miyoklonik nöbet	**Valproat**, klonazepam	Levetirasetam
• Tonik-klonik nöbet	Karbamazepin, fenobarbital, fenitoin, primion, valproat	Lamotrijin, levetirasetam, topiramat
• Lennox Gestaut	Lamotrijin	Topiramat, felbamat, rufinamid
• İnfantil spazm (West sendromu)	• ACTH preparatı **kosinotropin** • Prednizon	• Vigabatrin (tuberous skleroz varsa çok etkilidir) • Klonezepam • Nitrazepam
• **Status** epileptikus (ilaçlar iv verilir)	**Diazepam**/ lorazepam	Fosfenitoin / Fenobarbital valproat (absans tip status)
• **Febril konvülsiyon**	**Fenobarbital / rektal diazepam**	

5. Grand mal epilepsinin tedavisinde rutin olarak sıklıkla kullanılan ilaç; aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan-89)

A) Fenitoin
B) Diazepam
C) Pentobarbital
D) Klonazepam
E) Sodyum valproat

Doğru cevap: A

Grand mal (jeneralize tonik klonik) nöbet tedavisinde sıklıkla kullanılan ilaçlar; fenitoin, fenobarbital ve karbamazepin gibi ilaçlardır.

6. Antiepileptiklerden hangisi; GABA transaminaz enzimini inhibe ederek antikonvülzan etki gösterir? (Eylül 2002, Eylül 2009)

A) Klonazepam
B) Fenitoin
C) Karbamazepin
D) Fenobarbital
E) Vigabatrin

Doğru cevap: E

Santralde GABAerjik etkiyi arttırabilen pekçok antidepresan ilaç vardır. GABA transaminazı (GABA aminotransferaz) inhibe eden iki önemli ilaç; vigabatrin ve valproik asittir.

GABA ÜZERİNDEN ETKİLİ ANTİEPİLEPTİKLER

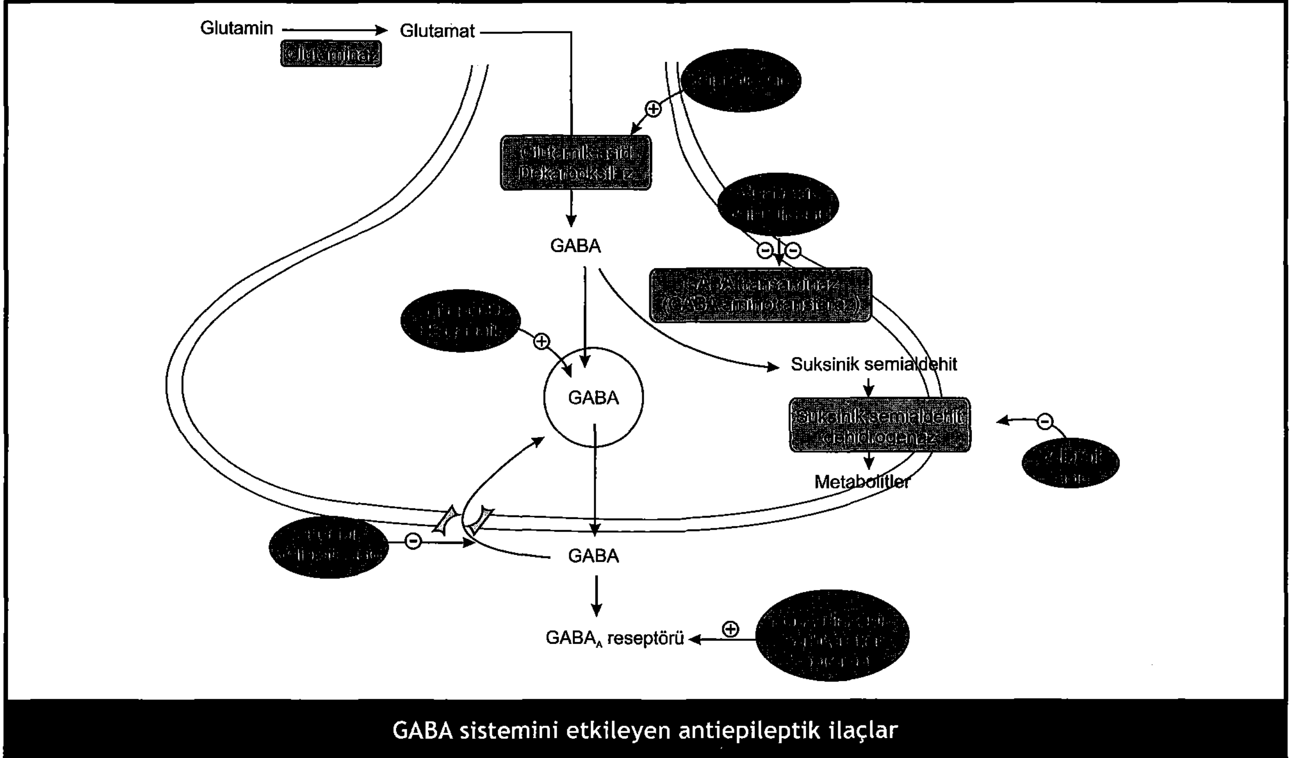
- GABA-A Reseptör Modülatörleri
  - o Hücre içine klor girişimi arttıranlar
    - ▪ Barbitüratlar: Fenobarbital
    - ▪ Benzodiazepinler: Diazepam, Lorezepam, Klonazepam, Klobazam
  - o Diğerleri: Karbamazepin, Okskarbazepin, Topiramat
- GABA Transaminaz İnhibitörleri: Vigabatrin, Valproat
- GABA Anologları: Gabapentin & Pregabalin
  - o Ancak GABA reseptörleri üzerine direkt etkileri yoktur
  - o SSS'de GABA konsantrasyonunu arttırıp, Glutamat salımını inhibe ederler
- GABA Reuptake (GAT-1) İnhibitörü: Tiagabin, Valproat

"GABA sistemini etkileyen antiepileptik ilaçlar" başlıklı şekile bakınız.

7. Fenitoin (difenilhidantoin) aşağıdakilerden hangisinin varlığında <u>tercih edilmez</u>? (Nisan 2005)

A) Trigeminus nevraljisi **B)** Migren
C) Petit-mal epilepsi **D)** Grand-mal epilepsi
E) Status epileptikus

Doğru cevap: C



GABA sistemini etkileyen antiepileptik ilaçlar

Fenitoinin endikasyonları soruluyor. Kontraendike olduğu durum bilinirse soru çok kolay. Petit-mal (absens) nöbetlerde fenitoinin kullanılmadığı ve hatta nöbetleri ağırlaştırdığının bilinmesi soruyu çözmek için yeterlidir.

FENİTOİN

- Hem Na^+ hem de Ca^{+2} kanallarını bloke eder. Böylelikle membran stabilizasyonu ortaya çıkartır. SSS'yi depresse etmez. GABA ve glutamat sistemini etkilemez (terapotik dozlarda).
- **Parsiyel nöbetlere ve grand-mal epilepsiye karşı en etkili ilaçtır.**
- **Absans tipi nöbetlere etkisizdir ve hatta durumu kötüleştirir.**
- **Nevralji ve migren profilaksisinde etkilidir.**

Absans nöbetlerinde kullanılan ilaçlar

- Klonazepam
- Etosüksimid
- Valproik asit
- Lamotrijin
- Asetozolamid
- Trimetadion

8. **Ani sonlandırılması sakıncalı olan antiepileptik ilaçlar; aşağıdakilerin hangisinde birlikte verilmiştir?** (Nisan 2006)

A) Valproat ve etosüksimid
B) Fenitoin ve fenobarbital
C) Fenobarbital ve klonazepam
D) Fenitoin ve karbamazepin
E) Klonazepam ve valproat

Doğru cevap: C

Genel olarak absansta kullanılan ilaçların sonlandırılması parsiyel ya da jeneralize tonik-klonik nöbetler için kullanılan ilaçlara göre daha zor olur. Kesilmesi en zor olan ilaçlar barbitüratlar ve benzodiazepinlerdir, yani hipnosedatiflerdir. Fenobarbital bir barbitürat, klonazepam ise bir benzodiazepindir.

Fenobarbital daha çok fiziksel bağımlılık yapar ve kesilmesi durumunda yoksunluk sendromu gelişir.

Klonazepam ise bir benzodiazepin türevidir. Sadece fiziksel bağımlılık yapar. Ani kesildiğinde yoksunluk sendromu geliştirir.

9. **Status epileptikus tedavisinde <u>ilk tercih</u> edilmesi gereken ilaç aşağıdakilerden hangisidir?** (Eylül 2006)

A) Fenitoin
B) Valproat
C) Karbamazepin
D) Fenobarbital
E) Diazepam

Doğru cevap: E

Status epileptikus tedavisinde ilk tercih olarak intravenöz diazepam veya lorazepam kullanılır.

STATUS EPİLEPTİKUS TEDAVİSİ

1. Hava yolu açıklığının temin edilmesi
2. Oksijen
3. Fokal nörolojik semptom ve bulguları araştırılmalı

4. Daha önceden ilaç kullanma öyküsü araştırılmalı
5. Damar yolu açılarak tetkik için kan alınmalı ve glukoz infüzyonuna hemen başlanmalıdır.
6. Antikonvülzan olarak diazepem 0,2-0,4 mg/kg dakikada 1 mg olacak şekilde verilmelidir.
7. Diazepamin ardından hemen fenitoin başlanmalıdır, çünkü diazepamın etki süresi kısadır. Fenitoin 20 mg/kg yükleme dozu (1 mg/kg/dk hızında) verilmelidir. Fenitoin ve diazepama rağmen konvülsiyon düzelmedi ise fenobarbitale geçilir. Yine de düzelmedi ise genel anesteziye (tiyopental) alınır.

10. Absans epilepsi yanı sıra miyoklonik nöbetlerde de etki olabilen benzodiazepin aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül 2007)

A) Klordiazepoksid
B) Temazepam
C) Klonazepam
D) Oksazepam
E) Alprazolam

Doğru cevap: C

Benzodiazepinler hipnosedatif ilaç olmaları yanı sıra aynı zamanda antikonvülzan özellikleri nedeniyle epilepsi tedavisinde de kullanılırlar. Seçenekler için antikonvülzan olarak kullanılabilen tek benzodiazepin; klonazepamdır.

Klonazepam: Absens nöbetlerde ve çocuklarda Miyoklonik nöbetlerde etkili bir benzodiazepin türevidir (Goodman&Gilman's)

Klordiazepoksid: Anksiyolitik etkisi en uzun süren benzodiazepin türevidir. Alkol yoksunluk sendromunda kullanılır.

Diazepam: Antikonvülzan ve antiepileptik etkinliği en güçlü olan benzodiazepin türevidir. Status epileptikus tedavisinde ilk tercihtir.

Alprazolam: Antidepressan özelliği olan ve panik atakta ilk tercih olan benzodiazepindir.

Oksazepam: Farklı bir metabolit oluşturmayan benzodiazepin türevidir.

Temazepam: Orta etkili bir benzodiazepin türevidir.

Epilepsi Tedavisinde Kullanılabilen Benzodizepinler

- Diazepam
- Lorazepam
- Klonazepam
- Klorazepat

11. Aşağıdaki antiepileptik ilaç ve etki mekanizması eşleştirmelerinden hangisi doğru değildir? (Nisan 2010)

	Antiepileptik ilaç	Etki mekanizması
A)	Vigabatrin	GABA aminotransferaz inhibisyonu
B)	Tiagabin	GABA geri alım inhibisyonu
C)	Lamotrijin	Na+ kanallarının inaktivasyonu
D)	Nitrazepam	GABA ile kontrol edilen klor kanalı aktivitesinde artış
E)	Gabapentin	GABA reseptör agonisti

Doğru cevap: E

Burada enzimin diğer adıyla sorulmuş olması ve ilk seçeneğe konması nedeniyle ciddi bir çeldiricidir.

Gabapentin:GABA analoğudur. Etki mekanizması tam olarak gösterilmemiştir. GABA konsantrasyonunu arttırır, ancak GABA-A reseptörlerini uyardığını gösteren herhangi bir çalışma yoktur.

Vigabatrin: GABA'nın parçalanmasından sorumlu olan **GABA transaminaz (aminotransferaz)** enziminin irreversibl inhibitörüdür. İnfantil spazmlarda (West sendromu) kullanılır. Bu endikasyonda ACTH kullanımı da vardır. İrreversibl görme alanı defektleri ortaya çıkartabilir.

Tiagabin: GABA gerialımını nöronlarda ve glia hücrelerinde inhibe eder. GAT-1 inhibitörüdür.

Lamotrijin: Başlıca etkisi Na kanal blokajıdır. Ayrıca glutamat ve aspartat salınımını inhibe eder.

Nitrazepam: Benzodiazepin türevidir. GABA bağımlı olarak klor kanallarının açılmasına ve hiperpolarizasyona neden olur.

12. Aşağıdaki antiepileptik ilaçlardan hangisi; etkisini iyon kanalları üzerinden göstermez? (Eylül-2012)

A) Fenitoin
B) Karbamazepin
C) Valproik asit
D) Okskarbazepin
E) Tiagabin

Doğru cevap: E

Antiepileptik ilaçların büyük bir kısmı sodyum ve kalsiyum iyon kanalları üzerinden etki göstermektedir. Seçeneklerde bulunan Tiagabin; GABA geri alım inhibitörüdür. Dolayısıyla sinaptik aralıkta GABA birikimine bağlı etki gösterir. İyon kanlları üzerinden etki göstermez.

Sodyum kanal blokajı yapan antiepileptikler:

- Fenitoin
- Karbamazepin
- Valproik asid
- Lamotrigin

Kaliyum kanal blokajı yapan antiepileptikler:

- Etosüksimid
- Valproik asit
- Lamotrigin

13. Trigeminal nevralji ve bipolar afektif bozukluk tedavisinde kullanılan antiepileptik ilaç aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 2013)

A) Fenitoin
B) Lamotrijin
C) Topiramat
D) Karbamazepin
E) Primidon

Doğru cevap: D

Sorunun cevabı oldukça açık; karbamazepin'in en önemli kullanılış endikasyonundan birisi; bipolar hastalığın akut tedavisi ve proflaksisidir. Bu ilaç aynı zamanda grand mal nöbet ve özellikle trigeminal nevraljinin ve glossofaringeal nevralji tedavisinde kullanılmaktadır. Bu ilaç aynı zamanda; ADH düzeyini arttırarak, diabetes insipitus'un tedavisinde de kullanılmaktadır.

Seçeneklarde bulunan tüm diğer ilaçlar; antiepileptik ilaçlardır. Lamotrigin haricinde, bipolar hastalığın tedavisinde kullanılmazlar. Lamotrigin, bipolar hastalıkta kullanılır. Ancak trigeminal nevralji tedavisi için; karbamazepin tipiktir.

Fenitoin: Esas olarak Na kanallarını bloke ederek etki gösterir. Grand-mal nöbetlerin tedavisinde kullanılır.

Lamotrigin: Glutamat salınımını inhibe eder. Oldukça geniş spektrumludur.

Topiramat: Na kanalları, GABA ve glutamat üzerinden kompleks bir etki mekanizması bulunmaktadır.

Primidon: Vücutta büyük oranda fenobarbital'e dönüşen bir antiepileptik ilaçtır.

14. Aşağıdaki ilaçlardan hangisi absans epilepsi tedavisinde kullanılır? (Eylül 2012)

A) Fenitoin
B) Karbamazepin
C) Valproik asit
D) Fenobarbital
E) Vigabatrin

Doğru cevap: C

Valproik asit; en geniş spektrumlu antiepileptik ilaçtır. Hemen her türlü epilepsinin tedavisinde kullanılabilir.

Fenitoin: grand-mal nöbetlerin en önemli ilacıdır.

Karbamazepin: Fenitoin gibi grand-mal nöbetlerde etkilidir. Ayrıca trigeminal nevraljinin de spesifik ilacıdır.

Fenobarbital: Febril konvülsiyonların proflaksi tedavisinde öncelikle önemlidir.

Vigabatrin: İnfantil spazm tedavisinde tercih edilmektedir.

SODYUM VALPROAT (VALPROİK ASİT)

Etki mekanizmaları:

Na ve T tipi Ca^{+2} kanal kanallarını bloke eder.
GABA transaminaz enzim inhibitörüdür **(GABA yıkımını azaltır)**. Yüksek dozda; glutamik asid dekarboksilaz enzim aktivatörüdür **(GABA sentezini arttırır)**.
GABA geri alım blokajı oluşturur.
Glutamat NMDA blokajı (+)
Histon deasetilaz enzim inhibisyonu oluşturur.

ANEPİLEPTİKLERİN DİĞER MEKANİZMALARI

☑ **AMPA antagonisti:** Perampanel

☑ **NMDA antagonisti:** Felbamat

☑ **SV2A protein ligandı:** Levetirasetam, Briverasetam (daha uzun etkili)

- o Etki mekanizması tam bilinmiyor. Bu etki ile nörotransmitter salınımını azaltıyor olabilir

☑ **Karbonik anhidraz enzim inhibitörleri:** Asetazolamid

☑ **Potasyum kanal aktivatörü:** Retigabin (Ezogabin)

☑ **GABA-A agonisti, aynı zamanda GABA konsantrasyonunu arttıran:** Stripentol

☑ **Sulfonamid türevi; Na^{+} ve Ca^{2+} kanal blokörü:** Zonisamid

Nörodermal Hastalıklar ve Epilepsi

☑ **Tuberoskleroz:** Beyaz lekeler, Adenoma sebaseum
☑ **Nörofibromatozis:** Sütlü kahve rengi lekeler
☑ **Sturge-Weber Sendromu:** Yüzde şarap rengi nevüs
☑ **İnkontinensia pigmenti:** Hipopigmente ve depigmente lekeler

Antiepileptik İlaçlar İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Hirşutizm, gingiva hipertrofisi, hiperglizemi, poliüri, agranülositozis, yaygın lenfadenopati yapan antiepileptik...** Fenitoin
2. **Karbamazepin, adenozin agonistidir**
3. **Aşağıdaki antiepileptik ilaçlardan hangisi glutamatın aktivitesini baskılayarak etkinlik <u>göstermez</u>...** Karbamazepin (Karbamazepin, sodyum kanal blokajı yapar. Glutamat ve GABA sistemini etkilemez.)
4. **Felbamat, glutamatın NMDA reseptörünü bloke eder.**
5. **Valproik asit, mikroveziküler yağlanma yaparak akut karaciğer yetmezliğine neden olur.**
6. **Valproik asit yan etkileri...** Fatal hepatit, Ketoasidoz, Hiperamonyemi, Pankreatit, Teratojenite (spina bifida), Mikrozomal enzim inhibisyonu
7. **Yirmi-sekiz yaşında kadın hasta basit parsiyel epilepsi nedeniyle valproik asit ile tedavi ediliyor. Hastanın plazmasında aşağıdakilerden hangisinin artması en olasıdır...** Hepatik transaminaz
8. **Glutamat sekresyonunu baskılayan, lennox gestaut sendromunun tedavisinde kullanılan geniş spektrumlu antiepileptik...**Lamotrigin
9. **Lamotrigin ve valproik asit geniş spektrumlu antiepileptiklerdir. Hem absans hem de grand mal tedavisinde kullanılırlar.**
10. **GABA analoğu olan, plazma proteinlerine bağlanmayan, ilaç etkileşimine girmeyen, kronik ve nöropatik ağrı tedavisinde kullanılan antiepileptik....** Pregabalin, gabapentin
11. **L4-L5 disk hernisi nedeniyle ameliyat edilen 58 yaşında bir erkek hasta bacak ağrısının devam ettiğini ve ayakta yanma hissi olduğunu ifade ediyor. Diyabeti nedeniyle oral antidiyabetik ilaç kullanan bu hasta için <u>en uygun</u> ilaç tedavisi aşağıdakilerden hangisidir...** Pregabalin (Pregabalin nöropatik ağrı tedavisinde kullanılır. Gabapentin; migren, huzursuz bacak sendromu, kronik ağrı ve bipolar hastalık tedavisinde kullanılır.)
12. **Psikoz tablosu oluşturduğu için, psikotik hastalara önerilmeyen, kronik kullanımda görme alanında defektleri oluşturan antiepileptik ilaç aşağıdakilerden hangisidir..** Vigabatrin
13. **Yedi aylık erkek bebek son 1 haftadir uykuya dalarken aniden ataklar hâlinde gelen sıçrama ve eşlik eden ağlama şikâyetiyle getiriliyor. Öyküsünden bu durumun günde en az 40-50 kez olduğu öğreniliyor. EEG'sinde hipsaritmi paterni saptanıyor. Bu hasta için ilk tedavi seçeneği aşağıdakilerden hangisidir...** Kosinotropin (ACTHpreparatı) (EEG'de hipsaritmi paterni; infantil spazm (west sendromu)' da gözlenir. İnfantil spazm da ACTH preparatı (kosinotropin), prednizon, vigabatrin, klonozepam ve nitrazepam kullanılır.)
14. **Tuberoskleroz tanısı alan 8 aylık erkek bebekte aynı zamanda infantil spazm tespit ediliyor. Bu hastanın tedavisinde <u>ilk</u> tercih edilecek antiepileptik ilaç aşağıdakilerden hangisidir...** Vigabatrin (İnfantil spazmı olan hastada tuberoskleroz varsa vigabatrin çok etkilidir.)
15. **AMPA reseptör blokajı yapan antiepileptik...** Perampanel ve topiramat
16. **Potasyum kanalını açarak etki gösteren antiepileptik...**Ezogabin (Retigabin)
17. **Topiramat, GABA-A reseptörünü aktive eder, en önemli yan etkilerinden biri böbrek taşıdır.**
18. **Nörotrofik faktör inhibisyonu yaparak etki gösteren, ilaç etkileşimine az giren antiepileptik...**Lakosamid
19. **Etosüksimid, kalsiyum kanal blokajı yaparak etki gösterir, parsiyel nöbetlerde kullanılmaz, absans da kullanılır.**
20. **Febril konvulziyonda kullanılanlar...**Fenobarbital ve rektal diazepam
21. **Etki mekanizması barbitüratlara benzeyen ve santralsinirsistemindeki GABA-A reseptörlerindeki klor kanallarının açık kalma süresini arttıran antiepileptik...** Stiripentol
22. **Beyinde karbonik anhidraz enziminin aktivitesini baskılayan antiepileptikler...** Asetazolamid, zonisamid, topiramat
23. **Topiramat, görme bozukluğu (koroidal efüzyon, açı kapanması, glokom) yapar.**
24. **Mikrozomal enzimleri etkilemediği için, ilaç etkileşimine girme ihtimali az olan antiepileptikler...** Lakosamid, levetirasetam, pregabalin, gabapentin
25. **Migren proflaksisinde kullanılan antiepileptikler...** valproik asit, topiramat, gabapentin ve pregabalin
26. **Bipolar (manik-depresif) bozuklukta kullanılan antiepileptikler...** valproik asit, lamotrigin, karbamazepin, gabapentin, topiramat...
27. **Lacosamid, nörotrofik faktör inhibisyonu yapar, GABA erjik sistem ve glutamat NMDA reseptörleri ile etkileşmeye girmez.**
28. **Valproik asit, lamaotrijinin Stevens Johnson sendromu yapma olasılığını artırır.**

Parsiyel nöbette kullanılmayan antiepileptik... Etosüksimid

ANTİPARKİNSON İLAÇLAR

1. **Benserazid'in inhibe ettiği enzim; aşağıdakilerden hangisidir?** (Eylül-88)

A) L-aromatik aminoasit dekarboksilaz
B) Tirozin hidroksilaz
C) Tirozinaz
D) Monoamin oksidaz
E) Dopamin beta hidroksilaz

Doğru cevap: A

Parkinson tedavisinde dopamin etkisi artırılmaya çalışılır. Bunu sağlamanın bir yolu; periferdeki dopa dekarboksilaz (L-aromatik aminoasit dekarboksilaz) enzimini inhibe etmekdir. Karbidopa ve benserazid periferdeki dopa dekarboksilaz enzimini inhibe ederek, levodopanın santral sinir sistemine geçiş oranını artıracağı için levodopa ile kombine edilerek kullanılır.

Parkinson ilaçları

Dopaminerjikler	Santral Etkili Antikolinerjikler
Dopamin prekürsörü • Levodopa (L-dopa) **Dopamin reseptör agonistleri** • Ergot türevleri (Bromokriptin, Kabergolin, Perglid, Lizurid) • Ergot olmayanlar (Pramipeksol, Ropirinol) • Apomorfin (Subkütan) • Rotigotin (Transdermal) **DOPA dekarbokilaz inhibitörleri** • Karbidopa, Benserazid **MAO inhibitörleri** • Selejilin, Rasajilin, Lazabemid **COMT inhibitörleri** • Entakapon, Tolkapon, Piragalol **Diğerleri** • Amantadin*	• Benztropin ☑ Biperiden ☑ Orfenadrin ☑ Prosiklidin • Triheksifenidil ☑ Difenhidramin ☑ Amantadin*

2. **Aşağıdakilerden hangisi bir dopamin reseptör agonisti değildir?** (Nisan 2008)

A) Bromokriptin
B) Kabergolin
C) Pergolid
D) L-dopa
E) Gonadorelin

Doğru cevap: E

Gonadorelin; bir GnRH analoğudur. Diğer tüm seçeneklerin dopaminerjik etkisi vardır. Detaylı bilgi için bir önceki sorunun açıklamasındaki tabloyu inceleyiniz.

3. **Levodopanın vücutta kısmen dopamine dönüştürülmesi; aşağıdaki kimyasal olaylardan hangisi ile gerçekleşir?** (Eylül-88)

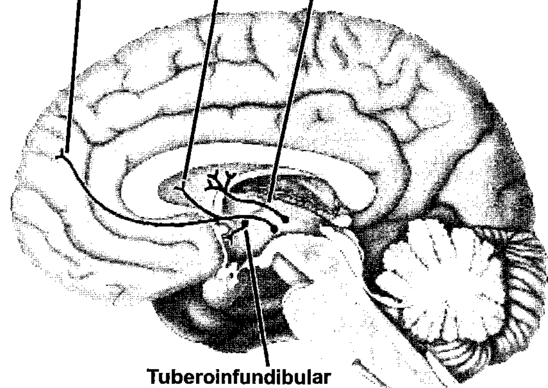
A) Demetilasyon
B) Yan zincir oksidasyonu
C) Beta-hidroksilasyon
D) N-demetilasyon
E) Dekarboksilasyon

Doğru cevap: E

Dopamin dolaşımdan beyine nüfuz edemediği halde, levodopa kan-beyin engelini aşar ve bazal gangliyonlardaki dopaminerjik sinir uçları tarafından uptake yapılır. SSS'de levodopa, dopa dekarboksilaz enzimi tarafından dopamine çevrilir.

Beyinde Bulunan Majör Dopaminerjik Yollar

- **Tuberoinfundibular yol:** Prolaktin'in inhibisyonunu sağlayan yoldur. Buradaki azalmış dopaminerjik aktivite, hiperprlaktinemiye neden olur.
- **Mezolimbik & Mezokortikal yol:** Kognitif sistem ile ilgilidir. Buradaki artmış dopaminerjik aktivite şizofreni hastalığı ile ilişkilidir.
- **Nigrositrial yolak:** Ekstrapiramidal sistemde bulunur. Buradaki azalmış dopaminerjik aktivite Parkinson hastalığı ile ilişkilidir. Bu yolun siyah rekte olmasının nedeni dopamin'in oksidasyon ile melanine dönüşmesidir.



4. **Parkinson hastalığı tedavisinde levodopanın (L-DOPA) karbidopa ile birlikte verilmesinin nedeni aşağıdakilerden hangisidir?** (Eylül-90)

A) L-DOPA'nın etkisini artırmak için
B) L-DOPA'nın yan etkilerini azaltmak için
C) L-DOPA'nın eliminasyonunu hızlandırmak için
D) L-DOPA'nın metabolizmasını hızlandırmak için
E) Periferde L-DOPA'nın dopamine konversiyonunu önlemek için

Doğru cevap: E

"Levodopanın periferik etkili DOPA dekarboksilaz inibitörleri ile kombinasyonu" başlıklı şekile bakınız.

5. Parkinson'da L-dopa ile karbidopanın kombine edilmesinin sebebi aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan-93)

A) Presistemik eliminasyonunu arttırmak
B) Dopaminin yan etkilerini azaltmak
C) Absorbsiyonu azaltmak
D) Santral etkisini önlemek
E) L-dopanın SSS'ne geçmesini önlemek

Doğru cevap: B

Ayrıntılı bilgi için bir önceki sorunun açıklamasını inceleyiniz.

6. Parkinsonda hastalığı tedavisinde kullanılmayan ilaç; aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül-91)

A) Guanetidin
B) Rezerpin
C) Hidralazin
D) Rotigotin
E) Amantadin

Doğru cevap: B

Rezerpin veziküler amin pompası blokörüdür. Serotonin, noradrenalin ve dopamin azlığına bağlı değişik etkilere sahiptir. Uzun süre rezerpin kullanımında Parkinsonizm bulguları ortaya çıkar. Diğer seçeneklerdeki ilaçların kullanılmasında sakınca yoktur.

Ekstrapiramidal Yan Etkilere Neden Olan Anti-hipertansifler:

- **Rezerpin:** Veziküler amin pompası blokörüdür.
- **Metildopa:** Santral etkili dopa dekarboksilaz inhibitörüdür.
- **Metirozin:** Tirozin hidroksilaz inhibitörüdür.

7. Aşağıdakilerden hangisi Parkinson benzeri etki yapmaz? (Eylül-92)

A) Pramipeksol
B) Flufenazin
C) Haloperidol
D) Metildopa
E) Klorpromazin

Doğru cevap: A

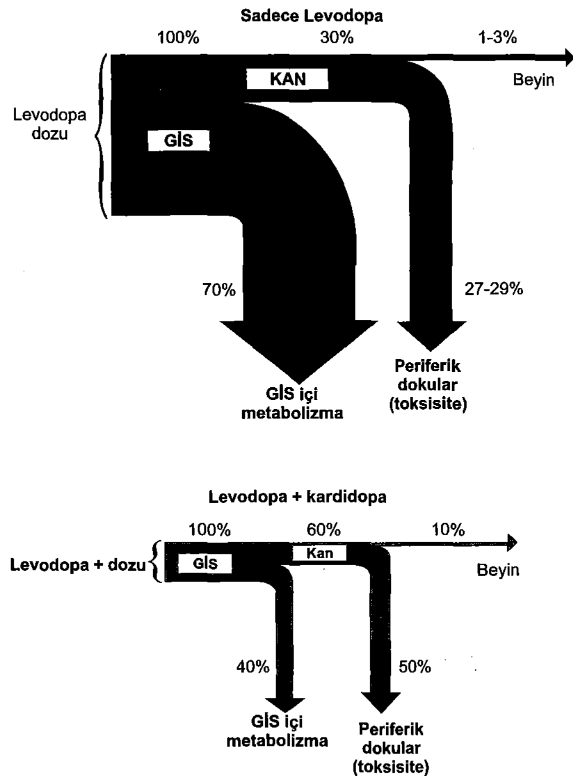
Ekstrapiramidal yan etkiler (Parkinson benzeri etkiler) dopamin etkisinin azalmasına bağlı gelişir. Pramipeksol; ergot türevi olmayan dopamin dopamine D2 reseptör agonistidir. Parkinson tedavisinde kullanılır.

LEVODOPA + KARBİDOPA TEDAVİSİ

Levodopanın karbidopa ile kombine edilmesinin avantajları:

- Gerekli olan levodopa dozu azalır (%75)
- Santral sinir sistemine geçen levodopa oranı artar
- Levodopanın GUT içi metabolize olma oranı azalır (Gastrointestinal sistem içindeki presistemik eliminasyonu azalır)
- Periferik dokulara geçen levodopa **oranı** artar (presistemik eliminasyon azaldığı için) ancak; perifere geçen levodopa **miktarı** azaldığı için net periferik toksite azalır.
- Karbidopa ve Benzerazid; beyin-kan bariyerini geçemez.

GUT: Gastrointestinal sistem



Levodopanın periferik etkili DOPA dekarboksilaz inibitörleri ile kombinasyonu

Santral Sinir Sistemi

Ekstrapiramidal Yan Etkili İlaçlar

Ortak özellikleri: Dopaminerjik etkiyi azaltmalarıdır

- **Psikoz tedavisinde kullanılan;**
  - o **Tipik antipsikotikler:** Dopamin reseptör antagonizmasına bağlı gelişir
- **Bulantı-kusma tedavisinde kullanılan;**
  - o **Metoklopramid ve Prometazin:** Dopamin reseptör antagonizmasına bağlı gelişir
- **Depresyon tedavisinde kullanılan;**
  - o **Amoksapin:** Antidopaminerjik etkisi de vardır
- **Hipertansiyon tedavisinde kullanılan;**
  - o **Rezerpin:** Veziküler amin kapısını bloke ederek dopamin salınımını azaltır
  - o **Metiltirozin:** Triozin hidroksilazı inhibe ederek dopamin sentezini kısıtlar
  - o **Metildopa:** Santral etkili DOPA dekarboksilazı inhibe ederek dopamin sentezini kısıtlar

8. Aşağıdakilerden hangisi; levodopanın Parkinson'daki etkinliğini azaltır? (Eylül-94) (Eylül-98) (Nisan 2004)

A) Karbidopa B) Benserazid
C) Entakapon D) Pridoksin
E) Metildopa

Doğru cevap: D

Pridoksin hidrofilik vitamin olduğu için özellikle santralden daha fazla periferik etkili dopa dekarboksilaz'ın etkinliğini artırır. Levodopanın periferde dopamine dönüşümü artar ve santrale geçen L-dopa miktarı azalır. Bu nedenle parkinson'daki etkinliğini azaltır.

VİTAMİN B_6 (= PRİDOKSİN)

- Fonksiyon: Dekarboksilasyon reaksiyonlarında kullanılır
- Yapısı: Hidrofiliktir, santrale geçişi kısıtlıdır
- **Sonuç:** Periferik DOPA dekarboksilazı daha fazla aktive eder
- **Yorum:** Pridoksin, parkinson tedavisinde levodopanın etkisini azaltır

9. Aşağıdakilerden hangisi levodopanın dekarboksilasyonunu hızlandırır? (Nisan-96)

A) Karbidopa B) Benserazid
C) Deprenil D) Piribedil
E) Pridoksin

Doğru cevap: E

Bir önceki sorunun açıklamasını bakınız.

10. Parkinson benzeri sendrom oluşturabilen farmakolojik ajan; aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül-96)

A) Oksotremorin B) Pilokarpin
C) Metakolin D) Edrofonyum
E) İzoflorafat

Doğru cevap: A

İnsanlarda ve deney hayvanlarında kullanıldığında tremor ortaya çıkararak Parkinson benzeri sendroma yol açan deneysel ilaçlar tremorin ve onun vücuttaki aktif metaboliti olan oksotremorindir.

DENEYSEL KLİNİK OLUŞTURAN İLAÇLAR

- Deneysel tremor: Oksotremorin
- Deneysel epilepsi: Pikrotoksin, pentilentetrazol
- Deneysel şizofreni: Fensiklidin
- Deneysel serotonin eksikliği: Kloramfetamin

11. Hem Parkinson tedavisinde kullanılan hem de antiviral etkisi olan ilaç; aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan-97)

A) Amantadin B) Karbidopa
C) Benzotropin D) Benserazid
E) Levodopa

Doğru cevap: A

Amantadin, hem dopaminerjik hem de antikolinerjik etkisi olan Parkinson ilacıdır. Aynı zamanda influenza A proflaksisinde de kullanılan bir antiviral ilaçdır.

12. Parkinson tedavisinde kullanılan ilaçlardan hangisi, santralde değil periferde etkinlik gösterir? (Eylül-97)

A) Bromokriptin B) Benztropin
C) Triheksifenidil D) Levodopa
E) Karbidopa

Doğru cevap: E

Benserazid ve karbidopa, periferdeki dopa dekarboksilaz inhibitörüdür. Kan-beyin bariyerini geçemez. Periferde levodopanın dopamine dönüşümünü azaltarak levodopanın kan düzeyini arttırır.

Bromokriptin dopamin analoğudur.

Benztropin ve triheksifenidil, SSS'de antimuskarinik etkilidir.

13. Parkinson hastalığında görülen aşırı siyaloreyi düzeltmede aşağıdaki ilaçlardan hangisi daha başarılıdır? (Nisan 2003)

A) Karbidopa B) Benserazid
C) Levodopa D) Benztropin
E) Bromokriptin

Doğru cevap: D

Sekresyonların artışı kolinerjik bir olaydır. Bu nedenle artan sekresyonları azaltmanın yolu antikolinerjik ilaçların kullanılmasıdır. Santral antiolinerjik etkiye sahip olan benserazid siyaloreyi azaltır.

Diğer tüm ilaçlar dopaminerjik etkiyi artırır.

Karbidopa ve benserazid dopa dekarboksilaz inhibitörüdür.

Bromokriptin ergot alkaloidi yapısında dopaminerjik reseptör agonistidir.

Santral Etkili Antikolinerjikler

- Triheksifenidil
- Biperiden
- Benztropin

14. Aşağıdaki ilaçlardan hangisi bulantıya, kusmaya, postürel hipotansiyona, halüsinasyonlara, ayakta ve elde kırmızı ve ağrılı şişliklere neden olabilir? (Nisan 2006)

A) Dantrolen **B)** Ketamin
C) Digoksin **D)** Bromokriptin
E) Lityum

Doğru cevap: D

Bulantı, kusma ve halüsinojen etkiler dopaminerjik etki artışını akla getirmelidir. Spesifik yan etkilere dikkat; çünkü bunlar her zaman soru değeri taşır.

Elde ve ayakta kırmızı ve ağrılı şişlik diyerek eritromellajiyi tanımlamış. Bromokriptin, dopaminerjik ilaçdır hem de eritromelalji oluşturur.

Ketamin; bir genel anestezi ilacıdır.

Lityum; mani profilaksisinde kullanılır.

Digoksin, sistolik kalp yetmezliği ilacıdır.

DOPAMİN RESEPTÖR AGONİSTLERİ

- **Avantajları:** Etki etmeleri için enzimatik konversiyona ihitiyaçları yoktur. Etkileri nigrositrial yolaktaki dopaminerjik nöron kapasitesinden bağımsızdır. Ayrıca nigrostrial yolakta serbest radikal gelişimini azalttıkları gösterilmiştir.
- **Ergot türevleri:** Bromokriptin, Kabergolin, Pergolid, Lergotril
  - o Kalp kapaklarında fibrozise neden olduğu için piyasadan toplatılan: Pergolid'tir
  - o Alfa$_1$ agonist ekileri nedeniyle vazospastik etkiler oluşturabilerler. Parmaklarda periferik vazospazma bağlı keçelenmeve uyuşma gelişebilir. Periferik vasküler hastalığı olanlarda ergot tercih edilmez.
- **Nonergot türevleri:** Pramipeksol, Ropirinol
  - o Nonergot türevleri daha iyi tolere edilir, yan etkileri daha azdır.
  - o Etki süreleri uzundur, oral yoldan etkindirler.
  - o **Pramipekson:** D_3 selektivitesi yüksektir. Kısa etkilidir. İdrar ile atılır. Antioksidan ve nöroprotektif etkilidir. Peptik ülseri veya yeni MI öyküsü olanlarda kullanılmamalıdır.
  - o **Ropirinol:** D_2 selektivitesi yüksektir. CYP1A2 ile metabolize olur.
- **Pulmoner ve retroperitoneal fibrozise neden olabilen:** Bromokriptin
- **Aynı zamanda akromegali ve prolaktinoma tedavisinde kullanılan:** Bromokriptin
- **Yüksek biyoyararlanımı olan ve uzun etkili:** Pramipeksol

15. Bromokriptin, aşağıdakilerin hangisinde endike değildir? (Eylül 2007)

A) Akromegali
B) Migren profilaksisi
C) Prolaktin salgılayan adenomlar
D) Parkinson hastalığı
E) Fizyolojik laktasyonun baskılanması

Doğru cevap: B

Detaylı bilgi için bir önceki sorunun açıklamasını inceleyiniz.

Bromokriptin'in Endikasyonları

- Akromegali
- Prolaktinoma
- Parkinson hastalığı
- Fizyolojik laktasyonun baskılanması
- Tip II DM

16. Levodopanın farmakolojik özellikleriyle ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır? (Nisan 2010)

A) Gastrointestinal yoldan emilimi hızlıdır.
B) Gastrik boşalmanın gecikmesi, emilimini azaltır.
C) Santral sinir sistemine geçişi yaklaşık %1 oranındadır.
D) Direkt etkisi ile dopamin D_2 reseptörlerini uyarır.
E) Bradikinezi ve kas rijiditesi üzerine iyileştirici etkisi daha belirgindir.

Doğru cevap: D

Bu soruda etki mekanizmasını biliyorsanız D seçeneği hemen göze çarpıyor. Çeldirici olan santral sinir sistemine % 1 oranında geçmesidir. Bu durum ancak DOPA dekarboksilaz inhibitörleri kullanılmadığında geçerli olan bir durumdur. Benserazid ve karbidopa kullanımı ile bu oran % 10-15'lere çıkmaktadır.

Levodopa'nın SSS'e Geçişini Arttırma Yöntemleri:

- Aç karna alım absorbsiyonunu arttırır.
  - o Özellikle proteinden zengin diyette absobsiyonu azalır. Çünkü aminoasitler absorbsiyon düzeyinde levodopa ile yarışır
- Periferik etkili DOPA dekarboksilaz inhibitörleriyle kombinasyonu santrale geçişini arttırır.
  - o Bu nedenle: Karbidopa & Benserazid (Madopar®) ile kombine edilir.
- COMT inhibitörleriyle kombinasyonu metabolizmasını ve santrale geçişini arttırır.
  - o Bu nedenle: Tolkapon & Entakapon ile kombine edilir.

17. Katekol-O-metil-transferaz (COMT) enzimini inhibe ederek; levodopanın 3-O-metildopa'ya periferik dönüşümünü engelleyen ve bu nedenle Parkinson hastalığı tedavisinde levodopa ile birlikte kullanılan ilaç aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 2012)

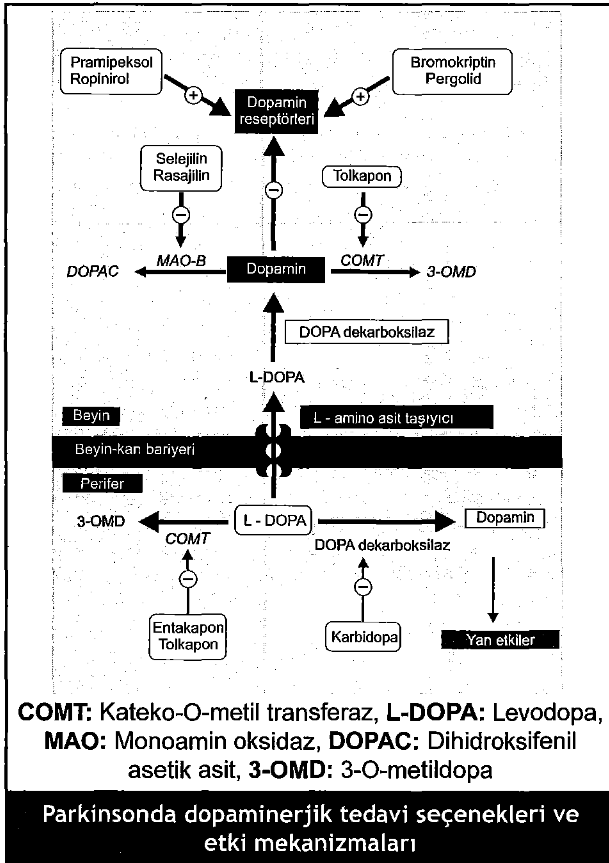
A) Karbidopa **B)** Bromokriptin
C) Selejilin **D)** Amantadin
E) Entakapon

Doğru cevap: E

Seçeneklerde bulunan ilaçların hepsi Parkinson hastalığının tedavisinde kullanılmaktadır. Bu sorunun cevabı; Entakapon'dur. Bu ilaç periferde L-dopa'nın COMT enzimi tarafından 3-O-metildopa'ya dönüştürülmesini engeller. Bunun sonucunda; L-dopa'nın SSS'e geçişi arttırılmış olur.

COMT İNHİBİTÖRLERİ

- **COMT; levodopayı veya dopamini yıkınca ortaya çıkan metabolit:** 3-O-metildopa'dır.
- **İki tipi vardır:** Her ikisininde inhibisyonu Parkinson tedavisine katkı sağlar. Çünkü
  - o **Santral COMT:** Santralde dopamini parçalar
  - o **Periferik COMT:** Periferde levodopayı parçalar
- **Sadece periferik COMT'u inhibe eden:** Entakapon
- Hem periferik hem de santral COMT'u inhibe eden, daha uzun ve güçlü etkili olan: Tolkapon'dur.



COMT: Kateko-O-metil transferaz, **L-DOPA:** Levodopa, **MAO:** Monoamin oksidaz, **DOPAC:** Dihidroksifenil asetik asit, **3-OMD:** 3-O-metildopa

Parkinsonda dopaminerjik tedavi seçenekleri ve etki mekanizmaları

Antiparkinson İlaçlar İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Dopaminerjik ilaçlar özellikle bradikinezi ve rijiditeye, antikolinerjik ilaçlar ise hipersalivasyon ve tremora iyi gelir.**
2. **Levodopa' nın GİS'den emilimi hızlıdır. Absorbsiyonu, proteinli yiyecekler tarafından azaltılır.**
3. **Levodopanın yan etkileri...** Bulantı, Kusma (En sık), Halüsinasyon, Kahverengi idrar ve tükürük (melanin sentez artışına bağlı), Coombs (+) hemolitik anemi, Midriyazis, Göz içi basınçda artış, glokom krizi
4. **Parkinson nedeniyle takip edilen 60 yaşında kadın hastaya yeni bir ilaç reçete ediliyor. Hasta bir süre sonra ellerinde ve ayaklarında uyuşukluk ve keçelenme şikayeti ile başvuruyor. Kullanılan en olası ilaç aşağıdakilerden hangisidir...** Kabergolin (Ergotların (Bromokriptin, Kabergolin) Dopamin D2'nin yanısıra alfa1 agonist etkisi de vardır. Bu etkiler vazospazma ve soru kökündeki bulgulara neden olabilir.)
5. **Kabergolin valvüler kapak hastalığı yapar ve rutin EKO takibi gerekir.**
6. **Periferik damar hastalığı ve Reynaud sendromu olan bir parkinson hastasında dopaminerjik aktiviteyi arttırmak için güvenle kullaılabilecek dopamin reseptör agonisti ilaç aşağıdakilerden hangisidir...** Pramipeksol (Non ergot türevidir, non-ergot türevleri periferde vazospazma neden olmaz)
7. **Non-ergot dopaminerjik reseptör agonistleri...** Pramipeksol, ropirinol, rotigotin, apomorfin
8. **Pramipeksol, antioksidan ve nöroprotektif etkilidir.**
9. **Ropirinol ve pramipeksol huzursuz bacak sendromunda ilk tercih ilaçlardır. (Alternatifleri: klonazepam)**
10. **Parkinson tedavisinde transdermal olarak kullanılan nöroprotektif etkili, ergot türevi olmayan dopamin reseptör agonisti ilaç aşağıdakilerden hangisidir...** Rotigotin
11. **Nöroprotektif etkili olan, MAO-B enzimini selektif inhibie eden parkinson ilaçları...** Selejilin, rasajilin
12. **Aşağıdakilerden hangisi metabolize olunca amfetamin türevleri oluşturduğu için, insomniaya neden olabilen antiparkinson ilaçtır...** Selejilin
13. **Sadece periferde etkili COMT inhibitörü...** Entekapon
14. **Hem santral hem periferde etkili COMT inhibitörü...** Tolkapon
15. **Entakapon periferde L-Dopa'nın aşağıdakilerden hangisine dönüşümünü engelleyerek etki gösterir...** 3-O-metildopa
15. **Periferik etkili olan parkinson ilaçları:** Benserazid, Karbidopa, Entakapon
16. **Aşağıdaki etkilerden hangisinin Parkinson hastalık tedavisinde faydası yoktur...** Santralde DOPA dekarboksilazın inhibisyonu (Santralde dopa dekarboksilaz enzimini inhibe etmek, santralde L-dopa'nın dopamine dönüşümünü azaltır ve parkinsonu kötüleştirir.), (Faydası olanlar: Periferde levodopanın parçalanmasının engellenmesi, Santralde dopaminin parçalanmasının engellenmesi, Kateko-O-metil transferazın santralde inhibisyonu, santralde MAO-B'nin inhibisyonu)
17. **Ekstrapiramidal yan etkili ilaçlar...** Tipik antipsikotikler, antiemetik ilaçlar (metoklopramid, prometazin), antidepresan (amoksapin), antihipertansif (rezerpin, metiltirozin, metildopa)

SANTRAL SİNİR SİSTEMİ STİMÜLANLARI

1. En kuvvetli konvülzan ilaç aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül-91)

A) Atropin
B) Klorpromazin
C) Prokain
D) Kokain
E) Striknin

Doğru cevap: E

Striknin ülkemizde bazı fare zehirlerinde bulunan, kaza sonucu veya kasten alınmasıyla ciddi zehirlenmeye neden olan bir alkaloiddir. Ara nöronların motor nöronlar üzerindeki inhibitör etkilerini bloke eder. Postsinaptik Glisin A reseptörlerini bloke eder.

Atropin antimuskarinik ilaçtır.

Klorpromazin; fenotiazın türevi tipik antipsikotiktir.

Prokain ve kokain; lokal anesteziktir.

Santral sinir sistemi stimülanları	
Analeptikler	**Psikomimetikler**
✓ Metilksantinler ✓ Pikrotoksin, Pentilentetrazol ✓ Striknin ✓ Fizostigmin ☑ Doksapram ☑ Almitrin ✓ Niketamid ✓ Bikukulin	✓ Amfetaminler ✓ Kokain ✓ LSD (Liserjik asit dietiamid) ✓ Fensiklidin (NMDA blokörü) ✓ THC (Tetrahidrokannabinol)

2. Halüsinojenik olmayan madde; aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan-2001)

A) Tiyoridazin
B) Fensiklidin
C) Amfetamin
D) LSD
E) Kokain

Doğru cevap: A

Antipsikotik ilaçlar psikozda ortaya çıkan halüsinasyonların tedavisinde kullanılır. Bu ilaçların halüsinasyona neden olduğu düşünülmemelidir. Tioridazin fenotiazin grubu antipsikotiktir.

Fensiklidin, meskalin, psilosin, amfetamin, kokain ve **LSD** ise **halüsinojenik**tir.

3. Aşağıdakilerden hangisi, astım tedavisinde kullanılan metilksantinlere ait yan etkilerden biri değildir? (Eylül 2015 Orijinal)

A) Bulantı ve kusma
B) Midede hiperasidite
C) Sedasyon
D) Artmış diürez
E) Konvülsiyon

Doğru cevap: C

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Kronik obstrüktif akciğer hastalığında kullanılan teofilinin için verilen aşağıdaki etkilerden hangisi yanlıştır? (Eylül 2015 BENZERİ)

A) Diürez
B) Pozitif inotropi ve kronotropi
C) Uykusuzluk
D) Lipoliz stimülasyonu
E) Antikonvülzan etki

Doğru cevap: E

Astım tedavisinde kullanılan ilaçlar birçok kez sorulmuştur. Bu soruda da astım tedavisinde kullanılan metilksantinlerin advers etkileri sorgulanmaktadır.

METİLKSANTİNLER
(Kafein / Teofilin / Teobromin)

Etki mekanizmaları:

1. SSS'de inhibisyon yapan **adenozin** reseptörlerini **bloke** ederler.
2. **Fosfodiesteraz enzimini (özellikle 4) inhibe** ederler.
3. Katekolamin salınımını stimüle ederler (özellikle kafein).
4. Sarkoplazmik retikulumdan **kalsiyum salınımını arttırır** (kafein).
5. İL-10 sekresyon artışı
6. Histon deasetilaz aktivasyonu

1. SSS'de inhibisyon yapan **adenozin** reseptörlerini **bloke** ederler. Böylece **SSS'ni uyarırlar,** bu nedenle "C" seçeneğinde verilen **sedasyon, yan etkilerinden biri olamaz.** Aşağıdaki tabloda da sunulduğu gibi SSS stimülanları arasında yer alırlar. Analeptik olduğu için "E" seçeneğinde yer alan **konvülsiyon** beklenen bir yan etkidir.
2. Fosfodiesteraz enzimini (özellikle 4) inhibe ederler. Antiastmatik etkisinde bu mekanizma özellikle rol oynar.
3. Katekolamin salıverilmesini stimüle ederler. Hem santral uyarıcı etkisinde hem de kardiyovasküler etkilerinde önemlidir.
4. Sarkoplazmik retikulumdan kalsiyum salıverilmesini arttırır. Bu etkisi özellikle KOAH hastalarında diyafram kasılmasını kuvvetlendirici etkisinde rol oynar.

Etkileri ve advers etkileri:

- Katekolamin salıverilmesini arttırıp kan basıncını hafif yükseltebilirler. Ancak yüksek dozda periferik damarları dilate ederler. Ancak **beyin damarlarını kasarlar** (BOS basıncını düşürürler) .
- Kafein; katekolaminler aracılığı ile **lipolizi stimüle** eder ve LDL düzeyini arttırırlar.
- **Diüretik** etkileri vardır.
- **Pozitif inotrop** ve **kronotrop** etki gösterirler (en fazla **teofilin**).

- Solunum merkezini güçlü bir şekilde stimüle ederler.
- **Teofilin, bronş düz kaslarını gevşetir.**
- **Çizgili kas kasılmasını stimüle ederler.**
- Santral sinir sistemi uyaranları içinde yer alır. Uykusuzluk yapıp yorgunluğu azaltırlar. Fakat amfetaminlerden farklı olarak; bellek fonksiyonları üzerine herhangi bir etkileri yoktur.
- **Mide asit salgısını arttırırlar.**
- **Bulantı, kusma** yapabilir.

"Santral sinir sistemi stimülanları" başlıklı tabloya bakınız.

Santral sinir sistemi stimülanları	
Analeptikler	Psikomimetikler
• **Metilksantinler** • Pikrotoksin, pentilentetrazol • Striknin • Fizostigmin • **Doksapram** • Almitrin • Niketamid • Bikukulin	• Amfetaminler • Kokain • LSD (liserjik asid dietiamid) • Fensiklidin (NMDA blokörü) • THC (tetrahidrokannabinol)

4. Metilksantinlerin etkileri ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi <u>yanlıştır</u>? (Nisan 2009)

A) Kalpte pozitif inotropik etki gösterirler.
B) Zayıf diüretik etkileri vardır.
C) Gastrik asit salgısını baskılarlar.
D) Damar düz kasında gevşemeye neden olurlar.
E) İzole iskelet kasında kontraksiyonları artırırlar.

Doğru cevap: C

Metilksantinler; mide asit sekresyonunu arttırır. Detaylı bilgi için bir önceki sorunun açıklamasını inceleyiniz.

5. Aşağıdakilerden hangisi metilksantinlerin yan etkisidir? (Nisan-2001)

A) Konvülziyon
B) Anüri
C) Bradikardi
D) Bronkokonstriksiyon
E) Çizgili kaslarda zayıflama

Doğru cevap: A

Metilksantinler; yüksek konsantrasyonda aşırı stimülasyona bağlı konvülziyona neden olabilir.

6. Aşağıdakilerden hangisi; amfetaminlerin özelliklerinden biri <u>değildir</u>? (Eylül 2008)

A) Bağımlılık oluşturmaları
B) Doping için kullanılmaları
C) Sempatomimetik etki yapmaları
D) İştahı artırmaları
E) Dikkat eksikliği ve hiperaktivite sendromunda yararlı olmaları

Doğru cevap: D

Soru direkt bilgi ölçer tipte olup, amfetaminlerin etkilerini sorgulamaktadır. Amfetaminler sempatomimetik aktiviteyi arttırır. İştahı azaltırlar.

AMFETAMİNLER

Amfetaminlerin Etki Mekanizması: NA, dopamin ve serotoninin salınımını stimüle eder ve bu aminlerin re-uptake'lerini de kısmen azaltır.

Amfetaminlerin Etkileri

- **Noradrenalin artışına bağlı:** Sempatomimetik etkiler, Uyanıklık, Mental berraklık, Bellekte güçlenme, İrritabilite, Konvülziyon, Midriazis, Bronkodilatasyon, Hiperventilasyon, Sistemik kan basıncında artış, Kan basıncı artışına bağlı serebral hemoraji gelişebilir.
- **Serotonin artışına bağlı:** İştahsızlık, Anksiyolitik etki, Antidepresan etki, Antiobsesyonel etki
- **Dopamin artışına bağlı:** Psikoz (Paranoid şizofreni) riski, Taktil ve işitsel hallüsinasyonlar, Bağımlılık riski (özellikle psişik bağımlılık oluştururlar) gelişebilir.

Santral Sinir Sistemi Stimülanları İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Metiiliksantinler histon deasetilazı aktive eder.**
2. **Metilliksantinlerin, adenozin reseptörlerini bloke ederek oluşturduğu etkiler...** epilepsi ve diüretik etki
3. **Hipnosedatif ilaç zehirlenmesinde kullanılan, en güvenilir (solunumu stimüle edici dozu ile konvulziyon yapıcı dozu arasında en fazla fark olan) analeptik...** Doksapram
4. **Amfetaminlerin endikasyonları...** Dikkat eksikliği & Hiperkinetik çocuk hastalığı, Narkolepsi, Obezite
5. **Narkolepsi tedavisinde kullanılan, SSS'de alfa1 reseptör agonisti olan amfetamin türevi ilaç...** Modafinil
6. **Dikkat eksikliği & Hiperkinetik çocuk hastalığı tedavisi...** Metilfenidat (amfetamin türevi), atomoksetin - (noradrenaline selektif reuptake inhibitörü antidepresan ilaçlar)
7. **Amfetaminlerin aşağıdaki etkilerinden hangisi dopaminerjik aktivite artışı ile ilişkili değildir...** İştahsızlık **(serotonin ve histaminin etkisidir.)** (Dopamin artışına bağlı: Psikoz (Paranoid şizofreni) riski, Taktil ve işitsel hallüsinasyonlar, Öfori, Bağımlılık riski (nucleus accumbens stimülasyonu) oluşabilir.)
8. **Aşağıdakilerden hangisi amfetaminlerin etkilerinden biri değildir...** Obsesyon (Etkisi olanlar: Hiperglisemi, Hipertansiyon, Taşikardi, Paronoya)

GENEL ANESTEZİKLER

1. Aşağıdaki ifadelerden hangisi, inhalasyon anesteziklerinin klinikte kullanılan potens ölçütünün 1'e eşit olduğu durumu tanımlar? (Eylül 2016 Orijinal)

A) Uygulananların %50'sinde cerrahi uyarıya verilen yanıtı engelleyen minimum alveolar konsantrasyonudur.
B) Uygulananların %100'ünde cerrahi uyarıya verilen yanıtı engelleyen minimum alveolar konsantrasyonudur.
C) Uygulananların %50'sinde cerrahi uyarıya verilen yanıtı engelleyen minimum kan konsantrasyonudur.
D) Uygulananların %100'ünde cerrahi uyarıya verilen yanıtı engelleyen minimum kan konsantrasyonudur.
E) Uygulananların %100'ünde cerrahi uyarıya verilen yanıtı engelleyen maksimum kan konsantrasyonudur.

Doğru cevap: A

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Aşağıdaki ifadelerden hangisi; genel anestezikler için kullanılan MAK'ı en iyi tanımlar? (Eylül 2016 BENZERİ)

A) Kişilerin %50'sinde cerrahi uyarıya verilen yanıtı engelleyen minimum alveolar konsantrasyonudur
B) Kişilerin %50'sinde otonomik yanıtı önleyen minimum alveolar konsantrasyonudur
C) Kişilerin %50'sinde cerrahi uyarıya verilen yanıtı engelleyen minimum kan konsantrasyonudur
D) Kişilerin %100'ünde hemodinamik yanıta izin vermeyen minimum kan konsantrasyonudur
E) Kişilerin %100'ünde cerrahi uyarıya verilen yanıtı engelleyen maksimum kan konsantrasyonudur

Doğru cevap: A

Genel anesteziklerle ilgili 2 önemli parametreden biri olan MAK'ın (Minimum Alveolar Konsantrasyon) tanımı sorulmuştur. Diğer önemli parametre Oswald katsayısıdır ve bu başlıktaki diğer bir sınav sorusunun konusu olarak akılda tutulmalıdır.

Minimum Alveolar Konsantrasyon (MAK):

MAK: 100 kişinin 50'sinde (kişilerin yarısında) genel anestezi oluşturan (cerrahi uyarıya yanıtın oluşmasını önleyen) minimum alveolar konsantrasyondur. Diğer bir deyişle 1 atmosfer basınçta anestezi edilenlerin %50'sinde cerrahi uyarıya verilen yanıtı engelleyen minimum alveolar konsantrasyonudur. Bir potens parametresidir. Düşük olması ilacın güçlü olduğunu gösterir.

En küçük MAK: Metoksifluran (< Halotan <İzofluran < Enfluran < Sevofluran < Desfluran)
- o Bu nedenle en güçlü genel anesteziktir

En büyük MAK: Nitröz Oksit (> Xenon)
- o Bu nedenle en zayıf genel anesteziktir

2. Minimum alveoler konsantrasyon (MAK) değeri <u>en yüksek</u> olan genel anestezik ajan; aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül 2003) (Eylül 2011)

A) Halotan **B)** Enfluran
C) İzofluran **D)** Sevofluran
E) Nitröz oksit

Doğru cevap: E

En yüksek MAK ve en zayıf etkili genel anestezi ilacı; nitröz oksit (azot protoksit, N_2O)'dur.

"Soru: 2" başlıklı şekile bakınız.

3. Aşağıdakilerden hangisi bir anestezik ajan olarak kullanılır? (Nisan - 2003)

A) N_2O_4 **B)** N_2O_3
C) NO_3 **D)** NO
E) N_2O

Doğru cevap: E

Soru ilaçların kimyasal yapısını bilmemizi istiyor.

N_2O (nitröz oksit) bir genel anesteziktir.

NO (Nitrik oksit) vazodilatör etkili ereksiyondan sorumlu maddedir.

Soru: 2

	Kan: Gaz Partisyon Katsayısı	Yağ : Kan Partisyon Katsayısı	Beyin: Kan Partisyon Katsayısı	MAK	Metabolit Oluşturma Yüzdesi (%)
Xenon	0.11	-	-	75	0
Desfluran	0.42	27	1.3	6-7	0,02
N_2O	0.47	2.3	1.1	105	0,004
Sevofluran	0.69	48	1.7	2	3
İsofluran	1.4	45	2.6	1.4	0,2
Enfluran	1.8	36	1.4	1.7	2,4
Halotan	2.3	51	2.9	0.75	20
Metoksifluran	12		2	0.16	

4. **Aşağıdaki parenteral anestezik ilaçlar içerisinde yarılanma ömrü <u>en uzun</u> olan hangisidir?** (Nisan 2014 Orijinal)

A) Ketamin **B)** Etomidat
C) Metoheksital **D)** Propofol
E) Tiopental

Doğru cevap: E

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Parenteral yoldan kullanılabilen ve uzun etkili olan anestezik ilaç; aşağıdakilerden hangisidir?** (Nisan 2014 BENZERİ)
>
> A) Diazepam B) Azot protoksit
> C) Midazolam D) Propofol
> E) Tiyopental
>
> ***Doğru cevap: E***

Sınavın zor ve detay bilgi içeren sorusu. Tiyopental; aslında kısa etkili barbitürat türevi ilaçtır. Ancak intravenöz yoldan kullanılabilen anestezi ilaçları içinde uzun etkili olandır; çünkü diğerleri çok daha kısa etkilidir.

Paranteral kullanılan anestezik ilaçların yarılanma ömürleri ($t_{1/2}$) aşağıdaki gibidir.

Paranteral genel anesteziklerin etki süreleri

İLAÇ	$t_{1/2}$ (Saat)
Tiopental	12.1
Metoheksital	3.9
Ketamin	3.0
Etomidat	2.9
Propofol	1.8

5. **Aşağıdakilerden hangisi intravenöz yoldan uygulanabilen genel anestezik ajandır?** (Nisan - 99)

A) Gallamin **B)** Ketamin
C) Enfluran **D)** Lidokain
E) Adrenalin

Doğru cevap: B

Soruda genel anestezik ilacın sorulduğuna dikkat ediniz. Lidokain'de intravenöz uygulanabilir, ancak bir lokal anesteziktir. Ketamin; intravenöz yoldan uygulabilen, NMDA blokörü olan, genel anestezi ilacıdır. Detaylı bilgi için bir önceki sorunun açıklamasını inceleyiniz.

Gaz halindekiler	Buharlaşabilir sıvı niteliğindekiler (halojenliler)	İntravenöz yolla verilenler
• Nitröz oksit • Siklopropan	• Halotan • İsofluran • Enfluran • Metoksifluran • Sevofluran • Desfluran • Eter • Klorofom	• Ketamin • Propofol • Etomidat • Metoheksital • Tiopental • Pregnanolon • Alphaxalone

GENEL ANESTEZİKLERİN GENEL YAN ETKİLERİ

- **Hipotansiyon & Aritmi**
  - Hipotansiyonun nedenleri: Vazodlatasyon, Miyokardiyal depresyon, Bozulmuş baroreseptör kontrolü, Santral sempatik aktivitede azalma
  - Önlemek için: İlacın dozu azaltılabilir. Etomidat veya ketamin gibi hipotansiyon riski düşük ajanlar kullanılabilir.
  - En kardiyotoksik olan: Halotan'dır. Katekolaminlere dyarlılığı arttırarak aritmi gelişmini kolaylaştırır.
- **Solunum depresyonu**
  - Önlemek için: Mekanik ventilasyon gerekir
  - İstisnai olarak bronkodilatasyon yapanlar: Sevofluran, Halotan
- **Hipotermi**
  - Hipoterminin nedenleri: Soğuk amaliyathane ortamı, İntravenöz sıvıların soğuk olması, Bozulmuş termoregulatör kontrol, Azalmış metabolizma hızı
  - Önlemek için: Sıcak intravenöz sıvı kullanılmalıdır. Hasta sıcak battaniye ile örtülmelidir.
- **Gastroözefagial reflü**
  - Alt özefagus sfinkterinin gevşemesine bağlı gelişebilir
- **Bulantı & Kusma**
  - Önlemek için: Ondansetron, Dolasetron, Metoklopramid, Droperidol, Deksametazon kullanılabilir. N_2O kullanmaktan sakınılabilir.
- **Postanestezik dönemde terleme**
  - Hipotermiye bağlı gelişir
  - Tedavisinde: Meperidin, Deksmedetomidin (Alfa$_2$ agonist) kullanılabilir

6. **Dolaylı sempatomimetik etkiye neden olduğundan, beyin kan akımı ve kafa içi basıncı artıran parentral anestezik ajan aşağıdakilerden hangisidir?** (Eylül 2013 Orijinal)

A) Etomidat **B)** Ketamin
C) Fentanil **D)** Midazolam
E) Propofol

Doğru cevap: B

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Ketamin için aşağıdakilerden <u>yanlıştır</u>?** (Eylül 2013 BENZERİ)
>
> A) Glutamat NMDA reseptör blokajı yapar.
> B) Nistagmus oluşturur.
> C) Sempatik aktiviteyi arttırır.
> D) Kan basıncını yükseltir
> E) Kafa içi basıncı azaltır.
>
> ***Doğru cevap: E***

Paranteral kullanılan genel anesteziklerle ilgili beklenen soru.

Ketamin, dolaylı olarak sempatik aktiviteyi artırarak kardiyovasküler sistemde stimülasyon yaratır. Kan basıncını ve kardiyak out put'u anlamlı derecede arttırabilir. Ketamin bu nedenle kardiyojenik şok ve septik şokta faydalı genel anesteziktir.

Ketaminin diğer özellikleri;

- **Kafa içi basıncı arttırır.**
- Nistagmus oluşturabilir.
- NMDA reseptör blokajı yapar ve psikoz oluşturabilir.
- Güçlü analjezik etkilidir.
- Seksüel içerikli rüyalar oluşturabilir.
- Disosiyatif anestezi yapar.
- Parenteral kullanılır.

Kafa içi basıncını artıranlar	Kafa içi basıncı azaltanlar
• Ketamin • Azot protoksit • Halotan • Enfluran • Metoksifluran	• Propofol • Etomidat • Tiopental

7. **Kan basıncını düşürmeyen genel anestezik madde; aşağıdakilerden hangisidir?** (Nisan - 90)

A) Halotan
B) Azot protoksit
C) Enfluran
D) Metoksifluran
E) Ketamin

Doğru cevap: E

Ketamin; dolaylı bir şekilde sempatik aktiviteyi artırarak kan basıncında yükselmeye neden olabilir. Detaylı bilgi için bir önceki sorunun açıklamasını inceleyiniz.

8. **İntravenöz yolla uygulanan aşağıdaki genel anesteziklerden hangisi; analjezik etkiyle birlikte doz bağımlı kardiyovasküler uyarı yapar?** (Nisan - 2010)

A) Etomidat
B) Fentanil
C) Ketamin
D) Tiyopental
E) Propofol

Doğru cevap: C

Ketamin intravenöz kullanılan bir genel anestezik olması ve kan basıncını yükseltmesi nedeniyle daha önceki sınavlarda sorulmuştur. Bu soruda ek olarak analjezik etkisi vurgulanmıştır.

Ketamin: Dissosiyatif durum denilen ve katalepsiye benzeyen bir "çevreden kopma" durumu oluşturur. Dissosiyatif anestezi; belirgin bilinç kaybı olmaksızın analjezi ve amnezi görülmesidir. Hasta uyanık gibi görünür. Kullanım sırasında kan basıncı ve kalp hızında bir artış olur. Bu nedenle kanamalı ve şoklu hastalarda tercih edilir.

Etomidat: Adrenokortikal fonksiyonu depresse eder. Bu etkiyi 11 β - hidroksilazı inhibe ederek ortaya çıkartır. Beyin kan akımını ve intrakraniyal basıncı azalttığı için nöroşirurjik girişimler için tercih edilir.

Fentanil: Güçlü opiyad analjezik etkisi nedeniyle anestezide genel anesteziklerle birlikte kullanılır.

Tiyopental: Kısa etkili barbitürat türevidir. Hiperaljeziye neden olur.

Propofol: Kısa süreli cerrahide (ayaktan müdahaleler) en iyi ilaçtır. Mental durumun berraklığını iyi korur. **Bulantı - kusmayı en az oluşturan** genel anesteziktir. Kafa içi basıncını azaltır.

9. **Genel anestezi altında hasta uyanırken diffüzyon hipoksisine sebep olan ilaç; aşağıdakilerden hangisidir?** (Eylül - 2000)

A) Halotan
B) Dietil eter
C) İsofluran
D) Metoksifluran
E) Nitröz oksit

Doğru cevap: E

Vücudun gaz taşıyan bölgelerinde biriken, diffüzyon hipoksisine neden olan; nitröz oksittir. Bu etkiye bağlı gelişebilen diğer yan etkileri: Pnömotoraks, Pulmoner bül, Orta kulak tıkanıklığı, Bağırsak looplarında obstriksiyon, Hava embolisi, İntraoküler hava kabarcığı, İntrakraniyal hava

ÖZELLİKLİ GENEL ANESTEZİKLER

- **Kardiyotoksik (Aritmi, Hipotansiyon) etkisi belirgin olan:** Halotan, İzofluran, Enfluran
  - o Halotan ve enfluran bradikardi yaparken, izofluran taşikardiye neden olur
- **Heptatotoksik etkisi (Fulminant hepatik nekroz, Hepatit) belirgin olan:** Halotan
  - o **Halotan'ın hepatotoksik metaboliti:** Trifloroasetik asit
- **Yapısında brom içeren:** Halotan (Bromo-Kloro-Trifloroetan)
- **Adipoz dokuda en fazla biriken:** Halotan
- **Solunum yollarına ve kalbe saygılı olan:** Sevofluran
- Solunum yollarında irritan etki (Öksürük, Laringospazm) oluşturanlar: İzofluran, Desfluran
- **Malign hipertermi riski fazla olan:** Halotan
  - o **Malign hipertermi riskini arttıran diğer ilaç:** Depolarizan kas gevşetici olan süksinilkolin'dir
  - o **Malign hipertermide kullanılan kas gevşeticiler:** Dantrolen & Ryanodin'dir
  - o **Riskini tespit etmek için:** Kas biyopisisi üzerinde (in vitro) kafein-halotan kontraksiyon testi yapılabilir
- **NMDA blokörü olan, analjezik etkisi de olan:** Ketamin

- **Vücudun gaz taşıyan bölgelerinde biriken, diffüzyon hipoksisine neden olan:** Nitröz oksit
  - o Bu etkiye bağlı gelişebilen diğer yan etkileri: Pnömotoraks, Pulmoner bül, Orta kulak tıkanıklığı, Bağırsak looplarında obstriksiyon, Hava embolisi, İntraoküler hava kabarcığı, İntrakraniyal hava
- **Seksüel içerikli rüyalara neden olabilenler:** Nitröz oksit, Ketamin
- **Güldürücü etkisi olan, Methemoglobinemi yapabilen:** Nitröz Oksit
- **Vitamin B_{12} eksikliğine neden olan:** Nitröz oksit
- **Metionin sentetazı aktive ettiği için DNA'yı etkileyebilen:** Nitröz oksit
- **Buharlaşabilir sıvı yapıda olanlar:** Fluranlar
  - o Buhar basıncı en yüksek olan: Desfluran
  - o Buhar basıncı en düşük olan: Sevofluran
- **Kas gevşeticilerin etkisini arttıran:** Sevofluran, İzofluran
- Kan: Gaz, Beyin: Kan ve Yağ: Kan partisyon katsayısı;
  - o **Yüksek olan:** Halotan (Düşük lipofilite)
  - o **Düşük olan:** Nitröz Oksit (Yüksek lipofilite)
- **Nefrotoksik olan, Nefrojenik diyabetus inspidus yapabilen:** Metoksifluran
- **Epilepsi yapabilen:** Enfluran, Etomidat
- **$Alfa_2$ agonizma ile ağır sedasyon ve analjezi yapan:** Deksmedetomidin
- **Kardiyovasküler uyarı (Taşikardi, Hipertansiyon) yapabilenler:** Ketamin, İzofluran
- **Sistemik kan basıncını, BOS basıncını yükseltenler:** Ketamin, Nitröz oksit
  - o **Sistemik kan basıncını yükselten bir diğer genel anestezik:** Etomidat'tır
- **Analjezik etkisi yüksek, anestezik etkisi düşük fensiklidin grubundan olan:** Ketamin
- **Çevreden kopma hali (disosiyatif durum), Anestezi sonrası psikoz hali, Gece kabusları oluşturabilen:** Ketamin
  - o Bu yan etkiler ketaminin bir NMDA blokörü olmasına bağlanır
  - o **Disosiyatif durum:** Bilinç açıktır. Hastada analjezi ve katatoni vardır. Koruyucu refleksler kaybolmaz.
- **Steroid sentezini inhibe eden, Adrenokortikal supresyon yapan:** Etomidat
  - o Bu nedenle uzun süreli infüzyonu önerilmez.
- **İstemsiz kas hareketlerine neden olan:** Etomidat
- **Porfiria'lı hastada kullanılmaması gereken:** Tiyopental, Metoheksital, Thiamilal'dir
  - o Çünkü barbitürat türevleridirler, ALA sentetazı indükleyerek porfirin sentezini arttırabilirler.

10. Aşağıdaki uçucu genel anesteziklerden hangisinin buhar basıncı <u>en yüksektir</u>? (Nisan - 2004)

A) Halotan
B) Zofluran
C) Enfluran
D) Sevofluran
E) Desfluran

Doğru cevap: E

Buhar basıncı en yüksek olan desfluran; en düşük olan ise sevofluran'dır. Detaylı bilgi için bir önceki sorunun açıklamasını inceleyiniz.

11. Küçük bir cerrahi girişim yapılacak hastaya, intravenöz yoldan droperidol ve fentanil uygulanması,

I. çizgili kaslarda gevşeme
II. bilinç kaybı
III. motor aktivitede azalma
IV. analjezi

etkilerden hangilerini ortaya çıkarabilir? (Nisan 2007)

A) I ve II
B) I ve III
C) II ve III
D) II ve IV
E) III ve IV

Doğru cevap: E

Bu iki ilacın kombine etkisi altında belirgin sedasyon ve çevreden gelen uyarılara karşı aldırmazlık hali oluşur. Bilinç ve emirlere uyma yeteneği ortadan kalkmamıştır. Küçük cerrahi girişimlerde kullanılır. Narkotik analjezik ve nöroleptiklerin kas gevşetici etkisi yoktur!

ANESTEZİ ÇEŞİTLERİ

Nöroleptik Analjezi

- Nöroleptik (Droperidol)
- Analjezik (Fentanil)

Nöroleptik Anestezi

- Nöroleptik (Droperidol)
- Analjezik (Fentanil)
- Anestezik (Nitröz Oksit)

Dengeli Anestezi

- Genel anestezide istenen 5 durum (Anestezi, Analjezi, Amnezi, Otonomik reflekslerin inhibisyonu, Çizgili kaslarda gevşeme) vardır.
- Tek bir molekül bu etkilerin tamamını oluşturamaz. Bu etkilerin ortaya çıkması için oluşturulan kombinasyona 'dengeli anestezi' denir.

İndüksiyonda kullanılanlar

- Hipnotik (Midazolam / Tiyopental): Sedasyon için
  - o Günümüzde indüksiyon anestezisinde barbitüratlar yerine propofol çok daha sık kullanılıyor
- Nöromusküler Blokör: Kolay entübasyon için
- Opioidler: Analjezi için

İdamede kullanılanlar

- Genel Anestezik: Anestezi için
- Opioidler: Analjezi için
- Nöromusküler blokör: Kolay ekartasyon için kullanılır

12. Aşağıdaki ajanlardan hangisi nöroleptik analjezi oluşturmak için kullanılır? (Eylül - 96)

A) Mepivakain
B) Prilokain
C) Fentanil
D) Ketamin
E) Metoksifluran

Doğru cevap: C

Nöroleptik analjezide, bir nöroleptik bir de analjezik kullanılır. Nöroleptik olarak droperidol kullanılır. Analjezik olarak fentanil kullanılır. Nöroleptik anestezi: Droperidol + Fentanil + Anestezik ilaç

Genel Anestezikler İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Genel anestezide önce analjezi oluşur, en son solunum depresyonu oluşur.**
2. **Genel anestezikler ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi doğrudur...** Kan-gaz partisyon katsayısı arttıkça anesteziye giriş zorlaşır. (Yanlış olanlar: MAK değeri yükseldikçe potens yükselir, Kan-gaz partisyon katsayısı arttıkça reanimasyon kolaylaşır, Karaciğerde metabolizma oranı arttıkça nefrotoksite azalır, Genellikle hidrofilitesi yüksek asidik ilaçlardır)
3. **Yapılan son çalışmalara göre intravenöz genel anesteziklerin çoğu GABA-A reseptörü üzerinden etki gösterir.**
4. **GABA-A reseptörü üzerinden değilde NMDA reseptörü bloke ederek etki gösteren, parenteral yolla kullanılan genel anestezik...** Ketamin
5. **Ketamin; disosiyatif anestezi (bilinç kaybı olmadan çevreden kopma hali), nistagmus, halüsinasyon, gece kabusları, cinsel içerikli rüyalar yapabilir.**
6. **Metaboliti olan flor nedeniyle en nefrotoksik olan genel anestezik...** Metoksifluran
7. **Metaboliti olan triflor asetik asit ve bromid nedeniyle en hepatotoksik olan genel anestezik...** Halotan
8. **Yapısında brom bulunan genel anestezik, halotandır.**
9. **Xenon hiç metabolize olmaz, N2O çok az metabolize olur**
10. **Kan-gaz partisyon katsayısı (oswald katsayısı) düşük olduğu için, etkisi hızlı başlayan ve hızlı biten...** N2O,Xenon, desfluran
11. **Kan-gaz partisyon katsayısı (oswald katsayısı) yüksek olduğu için, etkisi yavaş başlayan ve yavaş biten...** Metoksifluran, halotan
12. **En bronkodilatatör olan, az metabolize olan ve miyokardda katekolamin duyarlılığını artırmayan, hoş kokulu genel anestezik...** Sevofluran
13. **Kas gevşetici etkisi olamadığı için doğumda kullanılan, B12 eksikliği, methemoglobinemi, difüzyon hipoksisi, volüm genişlemesi, seksüel içerikli rüyalar yapan, analjezik etkisi güçlü, anestezik etkisi zayıf olan, toksisitesi az olan, kafa içi basıncı artıran genel anestezik...** N2O (nitröz oksit, azot protoksit)
14. **Akut intestinal obstrüksiyon nedeniyle ameliyat edilecek olan bir hastada, aşağıdaki inhalasyon anesteziklerinden hangisinin kullanılması uygun değildir...** Azot protoksit
15. **Out patient (ayaktan cerrahi) kullanılan, gebelerde güvenli olan, bulantı kusmayı çok az yapan, mental durumu bozmayan, yüksek dozda hipotansiyon ve solunum depresyonu yapan...** Propofol
16. **Kafa içi basınç artışı sendromu olan çocuk hastada entübasyon sırasında aşağıdaki ilaçlardan hangisi kullanılmamalıdır...** Ketamin
17. **Etomidat, 11 beta hidroksilaz enzimini inhibe eder ve adrenokortikal supresyona yol açar.**
18. **Etomidat, kardiyovasküler parametreleri (kan basıncı, kardiyak output, miyokard kontraktilitesi, kalp atım sayısı) minimal etkiler. Belirgin pulmoner depresyon yapmaz. By-pass ameliyatlarında tercih edilir.**
19. **Kardiyak problemi olanlara verilebilen genel anestezikler...** İzofluran, sevofluran, etomidat
20. **Belirgin hipotansiyon yapan genel anestezikler...** Halotan, izofluran, Propofol
21. **Kafa içi basıncı azaltan genel anestezikler;** propofol, etomidat, tiyopentaldir.

LOKAL ANESTEZİKLER

1. **Vazokonstriktör bir maddenin lokal anesteziklerle birlikte kullanılma nedeni aşağıdakilerden hangisidir?** (Eylül - 87)

    A) Lokal anestezik bir maddeye karşı gelişebilecek allerjik reaksiyonu önlemek için
    B) Lokal anesteziğin santral yan etkisini arttırmak için
    C) Lokal anesteziğin yan etkilerini azaltmak için
    D) Lokal anesteziğin etki alanını genişletmek için
    E) Lokal anesteziğin çözünürlüğünü arttırmak için

Doğru cevap: C

Lokal anestezi ilaçlarının sistemik yan etkileri azalsın, lokal etkileri artsın diye genellikle vazokonstriktör bir ajan ile kombine edilir.

Lokal Anesteziklerin Vazokonstriktör Ajanlar İle Kombine Edilme Nedenleri

Bu amaçla en sık kullanılan sempatomimetik ajan: Epinefrin'dir

- Çevre dokulardaki damarları kasarak: Sistemik yan etkiyi azaltma amaçlanır.
- Ayrıca lokal anesteziği enjeksiyon yerinde konsantre tutarak: Etkinin de artmasını sağlarlar

Dikkat!

- Kollateral sirkülasyonu az olan yerlerde lokal anestezikler vazokonstriktör ajanlarla mobine edilmezler: İskemiye bağlı gangren ve nekroz riski artacağı için.
- Ayrıca infiltrasyon anestezisinde de, ileri derecede vazokonstriksiyona bağlı gangren gelişebileceği için, bu kombinasyon yapılmamalıdır.
- Ve $beta_2$ agonist etki ile çizgili kaslarda damarlar gevşeyebilir: Sistemik yan etki artabilir.

2. **Lokal anestezik solüsyonlarına vazokonstriktör madde katılmasının nedeni aşağıdakilerden hangisidir?** (Nisan - 92)

    A) Solüsyonu berraklaştırmak
    B) Solüsyonun stabilitesini sağlamak
    C) Lokal anesteziğin parçalanmasını önlemek
    D) Etki süresini uzatmak
    E) Çözünürlüğünü arttırmak

Doğru cevap: D

Detaylı bilgi için bir önceki sorunun açıklamasını inceleyiniz.

3. **Aşağıdakilerden hangisi <u>her tip</u> lokal anestezi uygulamasında kullanılabilir?** (Eylül - 87)

    A) Pantokain **B)** Prokain
    C) Lidokain **D)** Prilokain
    E) Dibukain

Doğru cevap: C

Lidokain; her tip lokal anestezide kullanılabilir. Aynı zamanda antiaritmikdir ve ventriküler aritmi tedavisinde intravenöz yoldan uygulanabilir.

ÖZELLİKLİ LOKAL ANESTEZİKLER

- **Kısa etkili:** Prokain < Kokain
    - o Kısa etkili olanların ester yapıda olduklarına dikkat edin
- **Uzun etkili:** Ropivakain > Bupivakain > Etidokain
    - o Uzun etkili olanların amid yapıda olduklarına dikkat edin
    - o Ester yapıda olup, uzun etkili olan: Tetrakain'dir.
- **Gravimetrik gücü en fazla olan:** Dibukain
- **Psödokolinesteraz enzim inhibisyonuna neden olan:** Dibukain, Prilokain
- **Yüksek dağılım hacmine ve klerense sahip olan:** Prilokain
- **Hızlı etkili:** Etidokain
- **Yavaş etkili:** Tetrakain, Dibukain
- **Kardiyotoksik etkili:** Bupivakain (Marcaine®)
    - o Kardiyotoksite bulguları: Asidoz, Hiperkarbi Hipoksemi, Miyokard depresyonu, Ventriküler aritmi
    - o Kardiyotoksite tedavisinde intravenöz lipid infüzyonu (**lipid resüstasyonu**) başarılıdır
    - o Ropivakainin kardiyotoksik etkileri daha azdır
- **Allerjik etkili, PABA'ya metabolize olan:** Prokain
    - o Bu nedenle sulfonamidlere allerjisi olan kişilerde kullanılmaz
- **Horner sendrom tanısında kullanılan:** Kokain
- **Duysal sinirlere seçici olan, motor sinirlere etkisi kısıtlı olan:** Bupivakain, Ropivakain
    - o Bu nedenle travayda, pelvik bölge cerrahilerinde tercih edilir
- **Sülfonamidlerin etkisini inhibe eden:** Prokain
- **Methemoglobinemi oluşturan:** Prilokain (& Benzokain)
    - o Prilokain'in rejyonel anestezide yüksek dozda kullanıldığı sırada ortaya çıkan toluidin maddesine bağlı gelişir
    - o Bu nedenle sadece diş cerrahisinde kullanılır
    - o Methemoglobinemi fetus muayenesini güçleştirdiği için obstetride tercih edilmez
- **Neonatal toksite oluşturan:** Mepivakain
    - o Bu nedenle obstetride kontrendikedir
- **İnfiltrasyon anestezisi** (Siniri bulmaya çalışmadan direkt dokuya enjeksiyon): Lidokain, Prokain, Bupivakain
- **Vazokonstriksiyon yapabilenler:** Kokain, Ropivakain, Bupivakain
    - o Kokain, norepinefrin reupte'ini bloke ettiği için vazokonstriksiyon oluşturur

4. **Aşağıdaki lokal anesteziklerden hangisinin obstetrik anestezide kullanılması uygun değildir?** (Ağustos 2017 Orijinal)

A) Levobupivakain
B) Mepivakain
C) Ropivakain
D) Lidokain
E) Bupivakain

Doğru cevap: B

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Doğum eylemi için epidural anestezi yapılacak olan otuziki yaşındaki kadın hasta için; aşağıdaki lokal anesteziklerden hangisinin kullanımı uygun değildir? (Ağustos 2017 BENZERİ)

A) Ropivakain
B) Mepivakain
C) Levobupivakain
D) Bupivakain
E) Lidokain

Doğru cevap: B

Doğum eyleminde epidural anestezi sağlamak amacıyla lokal anestezikler kullanılmaktadır. Bu noktada en önemli parametre yenidoğan için en uygun (toksik olmayan) ilacın seçimi olacaktır. Soru bu anlamda bir advers etki sorusudur.

Mepivakain, lidokain benzeri etkiler göstermesine karşın özellikle **yenidoğanda toksik etkilere** sahiptir. Obstetride kullanılmaz. Vazokonstriktör olma eğilimindedir ve fetüste metabolizması yavaştır. **Bu nedenle sorunun doğru cevabıdır.**

Ropivakain, duyusal sinir liflerine, motor sinir liflerine oranla daha seçicidir (bupivakain gibi). Uzun etkilidir ve spinal ve regional anestezide kullanılır.

Levobupivakain, bupivakainin S(-) izomeridir. Bupivakaine göre kardiyotoksik etkisi daha azdır, daha az potenttir.

Bupivakain, özellikle epidural anestezide (etidokain ile birlikte herhangi bir vazokonstriktör ile kombine edilmesine gerek olmadığı için) tercih edilir. En kardiyotoksik olandır. İnfiltrasyon anestezisi, sinir bloğu, epidural ve kaudal anestezi için kullanılır. Doğum ve sonrası anestezi oluşturmak için kullanılır

Lidokain, her tip lokal anestezide uygulanabilir. Kalbe toksik etkisi en az olan lokal anesteziktir.

5. **Aşağıdakilerden hangisi intravenöz yoldan uygulanabilen rejiyonal anestezik ajandır?** (Nisan - 97)

A) Kokain
B) Pentokain
C) Prokain
D) Lidokain
E) Novakain

Doğru cevap: D

Lidokain kardiyotoksik etkisi en az olan lokal anestezik olduğu için rejiyonal anestezide de rahatlıkla kullanılmaktadır. İntravenöz sistemik olarak antiaritmik olarak da kullanılmaktadır.

6. **Aşağıdaki sinir lifi tiplerinden hangisi lokal anesteziklere duyarlılığı en azdır?** (Nisan - 88)

A) Alfa motor aksonları
B) Dorsal kök C lifleri
C) Sempatik C lifleri
D) Gama motor aksonları
E) Pregangliyonik otonomik sinir lifleri

Doğru cevap: A

Lokal anestezikler sinir lifleri ile temasa geldiklerinde bu liflerdeki impuls iletimini reversibl olarak bloke eden ilaçlardır. Miyelinizasyonu az olan ve ince lifler çok daha hızlı etkilenir. Alfa - motor aksonlar çizgili kas liflerini innerve ederler ve vücutta en kalın miyelinli liflerden sayılırlar. Lokal anesteziklerle bloke edilmeye en az duyarlı olan alfa - motor aksonlardır. En duyarlı olanlar ise sempatik "C" lifleridir.

Lokal Anesteziklerin sinir liflerine etkileri:

- İlk önce miyelinsiz, küçük çaplı lifler (istisnası A_Δ lifleridir) ve iletim hızı yavaş lifler (ağrı duyusunu ileten A_Δ ve C lifleri gibi) bloke olurlar. LA'lara duyarlılıkları şu şekilde sıralanır:

C > B > Δ > γ = β > α

"Sinir lifleri ve lokal anesteziğe olan duyarsızlıkları" başlıklı tabloya bakınız.

7. **Aşağıdakilerden hangisi lokal anesteziklerden en geç etkilenir?** (Eylül - 88)

A) Alfa motor nöron
B) C lifleri
C) Gama motor nöron
D) A lifleri
E) Post gangliyonik sempatik sinir

Doğru cevap: A

Detaylı bilgi için bir önceki sorunun açıklamasını inceleyiniz.

8. **Rejiyonal anestezide aşağıdakilerden hangisi en son kaybolur?** (Nisan - 2000)

A) Soğuk duyusu
B) Sıcak duyusu
C) Dokunma duyusu
D) Motor aktivite
E) Ağrı duyusu

Doğru cevap: D

En son motor sinirler etkilenir. Dolayısıyla en son motor aktivite azalır.

Lokal Anestezikleri Etkilerinin Ortaya Çıkış Sırası

- **İlk kaybolan duyu:** Ağrı → Sıcaklık → Dokunma → Propriosepsiyon
- **En son:** Kas motor fonksiyon kaybolur
- Etkinin geri dönemesi, tam tersi sıra ile olur

Sinir lifleri ve lokal anesteziğe olan duyarsızlıkları							
GRUP	A				B	C	
Lif	α	β	γ	Δ			
İletim hızı	70-120	30-70	15-30	12-30	3-15	0.7-2.3	0.5-2.3
Niteliği	Motor, propriosepsiyon	Duyusal (dokunma basınç)	Kas iğciği	Duyusal (ağrı ve sıcaklık)	Pregang. (otonomik lifler)	Postgang. (OSS)	Dorsal kök (ağrı)
Miyelin kılıf	Fazla	Fazla	Fazla	Fazla	Az	Yok	Yok
Blokaja duyarlılık	+	++	++	+++	++++	++++	++++

Lokal Anesteziklerin Etki Mekanizmaları

- Sodyum kanal blokajı ile nöronun depolarize olmasını engellerler. Yüksek konsantrasyonlarda potasyum kanallarını da bloke ederler.
  - o Ekstraselüler hiperkalsemi etkilerini azaltırken, hiperkalemi etkilerini arttırır
- Genellikle zayıf bazik yapıdaki ilaçlardır
  - o Bu nedenle asidik ortam (inflamasyon, enfeksiyon) iyonizasyonlarını ve hidrofilitelerini arttırıp, etkilerini kısıtlar
- Plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanırlar (Özellikle alfa -asit glikoproteine)
- Bu nedenle bu proteinin artışı ile giden durumlarda (kanser, cerrahi, travma, miyokard infarktüsü, sigara içme, üremi) karaciğere giden ilaç miktarı artacağı için metabolizmaları hızlanıp, sistemik yan etkileri azalabilir.
- Oral kontraseptifler ise bu proteinin düzeyini düşürür.
- Yeni doğanlarda ise plazma protein düzeyindeki fizyolojik düşüklükten dolayı, sistemik yan etki riski daha fazladır.

9. Topikal anestezide <u>kullanılmayan</u> ajan; aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül - 97)

A) Lidokain **B)** Kokain
C) Bupivakain **D)** Mepivakain
E) Tetrakain

Doğru cevap: C

Bupivakain; topikal (yüzeyel) anestezide kullanılmaz. Uzun etkili lokal anesteziktir. Obstetride epidural anestezide kullanılır. Kardiyotoksik etkileri çok belirgindir.

Lokal Anestezik Seçimi

- **Doğum sırasında epidural anestezide:** Bupivakain / Ropivakain / Levobupivakain
  - o Uzun etkili ve duysal sinirlere seçici oldukları için tercih edilirler.
  - o **Ropivakain'in üstünlükleri:** Daha az kardiyotoksiteye neden olur, duyusal sinirlere daha fazla seçicidir, daha uzun etkilidir.
- **Spinal anestezide:** Tetrakain
  - o Uzun etkili olduğu için iyi bir tercihtir
- **Regional intravenöz anestezide kullanılan:** Prilokain'dir
- **Diş cerrahisinde:** Artikain
- **Üst solunum yolu anestezisinde (Kulak, Burun, Boğaz) kullanılan:** Kokain
  - o Vazokonstiktif etkisi ile kanama ihtimalini düşürdüğü için tercih edilir
- **İnfiltrasyon anestezisinde kullanılanlar:** Lidokain, Prokain, Bupivakain
- **Sistemik yan etkisi fazla olduğu için sadece yüzeyel anestezide (Yara, Ülser):** Benzokain
- **Yüzeyel (Cilt, Mukoza) anestezide kullanılanlar:** Dibukain, Lidokain, Kokain, Mepivakain, Tetrakain
- **Kornea anestezisinde kullanılanlar:** Proparakain, Tetrakain benovinat'tır

10. Kardiyotoksik etkisi daha belirgin olan lokal anestezik aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül 2013 Orijinal)

A) Kokain **B)** Bupivakain
C) Ropivakain **D)** Prilokain
E) Lidokain

Doğru cevap: B

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Kardiyotoksik etkisi yüksek olan, intoksikasyonunda lipid resüstasyon gerektirebilen lokal anestezik ilaç aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül 2013 BENZERİ)

A) Artikain B) Bupivakain
C) Ropivakain D) Prilokain
E) Benzokain

Doğru cevap: B

Bupivakain kardiyotoksik etki potansiyeli en yüksek olan lokal anesteziktir. Son yıllarda birkaç kez bu bilgi sorgulanmıştır.

Bupivakain: Amid yapısında çok uzun etkili lokal anesteziktir. Kardiyotoksik etki potansiyeli en yüksek lokal anesteziktir. Türevi olan levobupivakainin kardiyotoksik etki potansiyeli daha düşüktür. Özellikle epidural anestezide (etidokain ile birlikte herhangi bir vazokonstrüktan ile kombine edilmesine gerek olmadığı için) tercih edilir. İnfiltrasyon anestezisi, sinir bloğu, epidural ve kaudal anestezi için kullanılır. Kardiyotoksisitesinin tedavisinde lipid resüstasyonun faydalı olduğu gösterilmiştir.

Ester lokal anesteziklerin etki süreleri ve potens değerleri

Ester LA	Etki süresi	Potens	Özellik
Prokain	Çok kısa	1	Allerji yapar. En kısa ve zayıf etki
Kokain	Orta	2	Vazokonstriksiyon
Tetrakain	Uzun	16	Çok uzun, spinal anestezi Allerjen
Benzokain	-	-	Sadece yüzeyel kullanım, methemoglobinemi

Amid lokal anesteziklerin etki süreleri ve potens değerleri

AmidLA	Etki süresi	Potens	Özellik
Lidokain	Orta	4	SSS toksik
Mepivakain	Orta	2	Yenidoğana toksik
Bupivakain	Uzun	16	En kardiyotoksik
Levobupivakain	En uzun	16	Kardiyotoksik etkisi daha az
Prilokain	Orta	3	Methemoglobinemi
Ropivakain	*Uzun	16	Duyusal selektif

* Ropivakain bazı kaynaklarda bupivakain ile birlikte en uzun etkililerdir.

11. Bupivakain ile lokal anestezi uygulaması yapılırken, ilacın yanlışlıkla intravenöz olarak enjeksiyonu aşağıdakilerden hangisine yol açabilir? (Eylül - 2005)

A) Sistemik anafilaksi
B) Hipertansif kriz
C) Alkaloz
D) Kardiyovasküler kollaps
E) Akut ekstrapiramidal bozukluk

Doğru cevap: D

Soru dolaylı yoldan lokal anesteziklerin sistemik yan etkilerini sorguluyor. Bupivakain en kardiyotoksik olan lokal anestezikdir ve intravenöz yoldan uygulandığında, miyokardiyal depresyona ve ciddi ventriküler aritmiler ve kardiyovasküler kollapsa neden olur.

12. Aşağıdaki lokal anesteziklerden hangisinin etki gücü en azdır? (Eylül - 2002)

A) Etidokain **B)** Ropivakain
C) Bupivakain **D)** Tetrakain
E) Kokain

Doğru cevap: E

Kokain'in ester yapılı lokal anestezikdir ve lokal anestezik etkisi azdır, bu nedenle lokal anestezik olarak pek tercih edilmez. Kokain ile ilgili bilmemiz gereken bir diğer bilgi, vazokonstriktör etkisinin de olmasıdır.

Tetrakain; ester yapılı lokal anestezi ilaçları içinde en uzun ve en güçlü olandır.

Diğer seçeneklerdekiler amid yapılıdır, etki güçleri fazladır.

13. Bir hastaya, pelviste uzun sürecek bir cerrahi girişim nedeniyle spinal anestezi yapılacaktır.

Omuriliğin kan akımını azaltmamak ve damar daraltıcı içeren çözelti kullanmamak için aşağıdakilerden hangisi tercih edilmelidir? (Nisan - 2006)

A) Prokain **B)** Bupivakain
C) Lidokain **D)** Mepivakain
E) Prilokain

Doğru cevap: B

Soru dolaylı yoldan uzun etkili lokal anesteziği sorgulamaktadır. Amid yapıdaki lokal anesteziklerin etki süresi ester yapıda olanlardan daha uzundur. Ayrıca bupivakainin vazokonstriktör etkisi de vardır; başka bir damar kasıcı madde ile genellikle kombine edilmez.

En uzun etkili lokal anestezikler; levobupivakain, bupivakain, ropivakain

14. Aşağıdaki lokal anesteziklerden hangisinin allerjik reaksiyonlara neden olma olasılığı diğerlerine göre daha yüksektir? (Nisan - 2008)

A) Lidokain **B)** Prokain
C) Bupivakain **D)** Mepivakain
E) Prilokain

Doğru cevap: B

Allerji ihtimali; ester yapıda olanlarda daha fazladır. Şıklardaki tek ester yapılı lokal anestezik prokaindir. En kısa, en zayıf ve en allerjen lokal anestezik ilaç; prokaindir.

LOKAL ANESTEZİKLERİN YAN ETKİLERİ

- **Santral sinir sisteminde:** Önce stimülasyon (Huzursuzluk, Tremor, Konvülziyon), sonra depresyona ve sedasyona neden olabilirler
  - Santral yan etkilerin tedavisinde: Hipnosedatifler kullanılır
  - Amid yapıdaki lokal anesteziklerde daha sık gözlenir.
- **Kardiyovasküler sistemde:** Elektriksel uyarımda azalma oluştururlar (Buna bağlı ventriküler taşikardi ve ventriküler fibrilasyon gelişebilir)
  - Kardiyotoksitesi belirgin olanlar, vazokonstriksiyon yapanlar: Bupivakain & Kokain'dir
  - Kardiyotoksik etksi az olanlar: Ropivakain, Levobupivakain
  - Antiaritmik olarak kullanılanlar ise: Lidokain & Prokainamid'tir
- **Düz kaslarda:** Kontraktilitede azalma gelişir. Ancak peritoneal kaviteye enjeksiyonları sempatik sistemi özellikle inhibe edeceği için, bağırsaklarda parasemaptik etkiyi görece arttırıp kontraksiyon artışına da neden olabilirler.
- **Nöromusküler kavşakta & Gangliyon sinapsında:** Nikotinik reseptörleri bloke ederek inhibisyon yapabilirler.
- **Allerjik reaksiyon:** Ester yapıdakilerde (özellikle prokainde) bu risk daha fazladır. P-aminobenzoik asit gelişimine bağlıdır. Vazokonstriktif ajanlar allerjik cevabı baskılar.
- **Neonatal toksite:** Mepivakain

Lokal Anestezikler İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Lokal anestezikler, membranda sodyum'a karşı permeabilitede blokaj oluşturarak membran stabilizasyonu gerçekleştirirler.**
2. **Lokal anestezik uygulanan dokuda ilk olarak ağrı duyusu kaybolur. En son ise motor ve propsiosepsiyon (derin duyu) kaybolur. Geri dönüş ise tam tersi sıra ile olur.**
3. **Asidik ortam lokal anesteziklerin iyonizasyonunu artırdığı için sinir penetrasyonunu ve dolayısıyla etkisini azaltır.**
4. **Lokal anestezikler hangi bölgeden uygulandıklarında en yüksek kan seviyesine ulaşırlar...**İnterkostal bölge
5. **Karaciğerde metabolize edilen, genel olarak uzun etkili ve güçlü olan, etkisi çabuk başlayan, az alerji yapan...**Amid yapılı lokal anestezikler
6. **Plazmada psödokolinesteraz (butiril kolinesteraz) ile metabolize edilen, genel olarak kısa etkili ve zayıf olan, etkisi geç başlayan, çok alerjiyapan...** Ester yapılı lokal anestezikler
7. **Lipid çözünürlüğü az olan lokal anesteziklerin etkileri daha hızlı değil yavaş başlar.**
8. **Epidural anestezi altında sezaryen ameliyatı olan 30 yaşındaki kadında sistemik toksisite bulguları saptanıyor. Bu hastada aşağıdaki lokal anesteziklerden hangisinin kullanılması durumunda fetüse plasental geçişin en az olması beklenir...** Kloroprokain (ester yapılı lokal anestezikdir. lipofilitesi, amid yapılı olanlara göre daha az olduğu için plasental geçişi daha azdır.)
9. **Lokal anestezikleri vazokonstriktör ajanlarla kombine etmenin avantajları...** etki süresinde uzama ve sistemik yan tesirde azalma
10. **Kollateral dolaşımın sınırlı olduğu ve iskemik hasar riski olan durumlarda (parmak kesisi, sünnet...) vazokonstriktif ilaçlar; lokal anestezikler ile kombine edilmez. Eğer kombine edilirse perfüzyon azalıp gangren oluşabilir.**
11. **Spinal ve epidural anestezide de vazokonstriktif ilaçlar; lokal anestezikler ile kombine edilmez. Eğer kombine edilirse omurilik kan akımı azalır.**
12. **Etkisi en geç başlayan lokal anestezik...** Prokain
13. **Benzokain sadece yüzeyel kullanılır, infiltrasyon anestezisinde kullanılmaz.**
14. **Epidural ve spinal anestezide kullanılanlar...** Prokain, lidokain, tetrakain, bupivakain, ropivakain
15. **Ester yapılı olmasına ragmen uzun ve güçlü olan...**Tetrakain
16. **SSS' ne toksik olan, nistagmus yapan, antiaritmik olan lokal anestezik...** Lidokain
17. **Prilokain ve benzokain methemoglobinemi oluşturur.**
18. **Methemoglobunemi yapan, RİVA (rejyonel intravenöz anestezi)'da kullanılan lokal anestezik...** Prilokain
19. **Gravimetrik gücü en fazla olan lokal anestezik...** Dibukain
20. **Dibukain, plazma esteraz aktivitesini ölçmek için kullanılır.**
21. **Kardiyotoksik, güçlü nöromusküler blokaj yapan (motor sinirlere seçici) lokal anestezik...** Etidokain
22. **Lokal anestezik ilaçlara bağlı gelişen sistemik toksisitenin en etkili tedavisi...** % 20 lipid emülsiyon infüzyonu

OPİOİDLER

1. **Aşağıdakilerden hangisi morfinin yan etkilerinden biri değildir?** (Nisan-88, Nisan-93)

A) Konstipasyon B) Öfori
C) Antipiretik etki D) Miyozis
E) Solunum depresyonu

Doğru cevap: C

Morfin hipotermiye neden olabilir ancak direkt antipiretik etkisi yoktur. Antipiretik etkisi olan analjezik ilaç grubu NSAİİ'lerdir.

OPİOİDLERİN (MORFİNİN) ETKİLERİ

- **Analjezi** (Spinal, Supraspinal)
  - o Bu etki $Mü_1$ reseptörü ile gelişir. $Mü_2$ analjeik etki oluşturmaz.
- **Miyozis**
  - o Silier gangliyonda uyarıyı arttırıp, kranial sinir III üzerinden parasempatik etki ile miyozise neden olurlar. İntoksikasyonlarında iğne başı pupilla (pin-point pupils) patagonomiktir.
  - o Meperidin diğer opioidlerden farklı olarak, antimuskarinik etkili olduğu için, miyozise neden olmaz.
- **Öfori, Sedasyon, Anksiyolitik etki**
- **Konvülziyon, Epilepsi**
  - o GABA salınımını azaltırlar, santralde direkt stimülasyon oluştururlar. Epilepsi ile en ilişkili metabolitler morfin-3- glukronid ve normeperidin'dir
- **Solunum depresyonu**
  - o İntoksikasyonda ölümün önemli bir nedenidir. Bu nedenle KOAH ve kor-pulmonalede kullanılmaları kontrendikedir. Hipoksi sonucu SSS'de vazodilatasyona bağlı; BOS üretim artışı & KİBAS artışı gelişir. Bu nedenle kafa travmasında kullanılmaları kontrendikedir.
- **Antitussif etki**
  - o Santral sinir sisteminde öksürük refleksi merkezini deprese ederler
- **İmmün sistem supresyonu**
  - o Direkt olarak immün sistem hücrelerini etkileyerek veya indirekt olarak sempatik aktiviteyi arttırarak bu etkiye neden oldukları düşünülür.
- **Konstipasyon, Bulantı, Kusma**
  - o Bulantının nedeni boşalması geciken mide içeriğidir. Kusma ise; artmış mide içi basınç ve alt özefagus sfinkterindeki gevşemedir. Ayrıca bulantı-kusma merkezi olan kemotrigger zone'u da uyarırlar.
- **Histamin salınımı** (Vazodilatasyon, Bronkokonstriksiyon)
  - o Buna bağlı burun çevresinde kaşıntı, ürtiker, boyunda ve yüzde flushing gerçekleşebilir
- **Vücut ısısı:** Anterior hipotalamusu etkileyerek, Mü reseptör agonistleri hipertermi oluşturur.
- **Motor tonusü arttırarak:** Kas rijiditelerine neden olabilirler. Trunkal rijiditelere neden olabilirler.
- **Mesanede & Uterusta gevşeme**
  - o İşeme refleksini inhibe ederler, ancak üreter kontraksiyonlarını arttırırlar
  - o Ancak tokolitik olarak kullanılmazlar: Çünkü fetal bağımlılık gelişir. Gebelikte kullanılmamalıdırlar.
- **Antidiüretik etkilidirler**
  - o Renal kan akımını azaltırlar. Antidiüretik hormon salınımını arttırırlar
- **Hormonal etkiler**
  - o ADH artar, Prolaktin artar, GnRH azalır, LH ve FSH azalır, CRH ve ACTH azalır
- **Abdominal sfinkterlerde kasılma** (Oddi sfinkteri, Mesane sfinkteri..)Bu nedenle abdominal kolik ağrılarda morfin iyi bir tercih değildir

2. **Aşağıdakilerden hangisi morfinin yan etkisi değildir?** (Eylül-90)

A) Bulantı-kusma B) Konstipasyon
C) Miyozis D) Hipertansiyon
E) Konvülsiyon

Doğru cevap: D

Morfin; histamin üzerinden damarları gevşetir, kan basıncını düşürür. Detaylı bilgi için bir önceki sorunun açıklamasını inceleyiniz.

3. **Aşağıdakilerden hangisi morfinin toksik etkilerinden biri değildir?** (Nisan-97)

A) Hipotansiyon B) Miyozis
C) Diyare D) Üriner retansiyon
E) Bulantı ve kusma

Doğru cevap: C

Morfin; diyare değil, konstipan etkiye sahiptir. Diyare tedavisinde kullanılan opioid türevleri; difenoksilat ve loperamid'dir. Detaylı bilgi için bir önceki sorunun açıklamasını inceleyiniz.

4. **Morfin; aşağıdakilerden hangisi ile analjezik etki oluşturur?** (Eylül-2011)

A) Mü reseptörleri B) B-endorfin
C) Enkefalin D) P maddesi
E) Met-enkefalin

Doğru cevap: A

Morfin; mü1 reseptörlerini uyararak santral analjezik etki yapar.

Enkefalin bir endojen opiyattır.

P maddesi ağrı iletiminden sorumlu bir mediyatördür.

5. **Yapı olarak kodeine benzeyen, sinir uçlarında**

noradrenalin ve seretonin geri alımını azaltan aneljezik etkili opioiderjik ilaç aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül 2014 Orijinal)

A) Tramadol **B)** Buprenorfin
C) Propoksifen **D)** Petidin
E) Metadon

Doğru cevap: A

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Analjezik etkilerini serotonin ve noradrenalin geri alımını (uptake) bloke ederek oluşturan opioid ilaçlar aşağıdakilerden hangileridir?** (Eylül 2014 BENZERİ)
>
> A) Oksikodon - Heroin
> B) Hidokodon - Morfin
> C) Tramadol - Tapentadol
> D) Difenoksin - Meperidin
> E) Buprenorfin – Pentazosin
>
> ***Doğru cevap: C***

Tramadol ve tapentadol serotonin ve noradrenalin geri alımını bloke ederek analjezik etkilerinin önemli bir kısmını oluştururlar. Tramadol yapı olarak kodeine benzer. Opioid peptitler üzerinde etkileri olmakla birlikte bu iki ilaç asıl etkilerini uptake blokajı sonucunda gerçekleştirirler. Bu ilaçların, SSRI grubu ilaçlar ile kombine edilmemesi gerekir. (serotonin sendromu...)

Tramadol:

- Solunum ve kardiyovasküler sistem üzerinde depresen etkiler oluşturmaz.
- Doğum eylemi sırasında analjezik sağlamak amacıyla kullanılabilir.
- Kronik nöropatik ağrı sendrom tedavisinde kullanımı mevcuttur.
- Epilepsi hikayesi olan hastalarda kullanımı kontrendikedir.

Özellikli Opioid Türevleri

- **Kısa etkili olanlar:** Remifentanil < Alfentanil
  - o Psödokolinesteraz ile yıkılmasından dolayı en kısa etkili olan remifentanil'dir
- **Uzun etkili olanlar:** Levometadil
- **Hızlı ve potent etkili, bağımlılık ihtimali yüksek olan:** Diasetilmorfin (= Eroin)
- **Tolerans ve bağımlılık geç ve hafif gelişen:** Metadon
  - o Bu nedenle opioid bağımlılığında idame tedavide kullanılabilir
- **Analjezik etkisi mü reseptörleriyle çok ilişkili olmayanlar:** Tramadol / Tapentadol
  - o Analjeziyi özellikle norepinefrin ve serotonin uptake'ini inhibe ederek oluşturur
- **Diğer opioidlerden farklı olarak antimuskarinik ve negatif inotropik etkili olan:** Meperidin hidroklorid (petidin)
  - o Bu nedenle miyozise neden olmaz.

6. Aşağıdakilerden hangisi eroin kimyasal formülüdür? (Eylül-90)

A) Metilmorfin **B)** Etilmorfin
C) Diasetilmorfin **D)** Dimetilmorfin
E) Triasetilmorfin

Doğru cevap: C

Eroin; diasetilmorfin (diamorfin) içerir. Burada metilmorfin olan kodeine de dikkat etmek gerekiyor.

7. Bağımlılık yapıcı etkisi en yüksek olan opioiderjik ilaç; aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül-87)

A) Fenprobamat **B)** Naloksan
C) Diasetilmorfin **D)** Naltrekson
E) Metadon

Doğru cevap: C

Opiyat bağımlılığı fizyolojik bağımlılıktır. Kesilmesi halinde yoksunluk belirtileri ortaya çıkar. Eroin (diasetilmorfin, diamorfin) bağımlılık yapıcı etkisi çok fazla olan opiyattır. Eroinin pekiştirici etkisinin yüksek olmasının nedeni; beyine hızla yayılabilmesinden kaynaklanır.

Metadon morfin bağımlılığında idamede kullanılır.

Naloksan morfin intoksikasyonunda kullanılan narkotik antagonisttir.

Fenprobamat bir santral kas gevşeticidir.

8. Aşağıdaki narkotik analjeziklerden hangisinin; bağımlılık yapıcı etkisi en fazladır? (Nisan-90)

A) Pentazosin **B)** Diasetilmorfin
C) Kodein **D)** Metadon
E) Nalorfin

Doğru cevap: B

Bir önceki sorunun açıklamasını inceleyiniz.

9. Saf narkotik antagonist ilaç; aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül-90)

A) Naloksan **B)** Metadon
C) Meperidin **D)** Dinorfin
E) Nalorfin

Doğru cevap: A

Saf narkotik antagonistler opiyatların etkilerini geri döndürme amacıyla özellikle morfin intoksikasyon tedavisinde kullanılır. Naloksan ve naltrekson saf narkotik antagonistlerdir.

Saf Narkotik Antagonistler

- Naloksan
- Naltrekson

Parsiyel Agonistler

- **Nalorfin**
- Nalbufin
- Pentazosin
- Butorfanol
- Buprenorfin

OPİOİD İNTOKSİKASYONU

Morfin etkilerinin egzajere bulguları görülür.

- Koma, Solunum depresyonu, Pin-point pupil, Hipotermi, Burun çevresinde kaşıntı, Kaslarda gevşeme..

Tedavi: Opioid reseptör antagonistleri kullanılır (Tüm opioid reseptörleri bloke ederler)

- Oral morfin zehirlenmesinde: Mide lavajı da faydalıdır
- Özellikle tercih edilen antagonist: Nalokson (IV)'dır
  - o İleri derecede presistemik eliminasyona uğradığı için oral yoldan uygulanmaz. İntravenöz yoldan uygulanmalıdır.
- Diğer antagonistler: Naltrekson, Nalmefen, Naltrindol, Naloksonazin, Nor-Binaltorfimin

Meperidin hidroklorid (petidin), diğer opioidlerden farklı olarak antimuskarinik ve negatif inotropik etkili **olan,** bu nedenle miyozise neden olmayan opiyattır.

Dinorfin, kappa reseptörlerini uyaran endojen opiyattır.

Metadon morfin bağımlılığında idamede kullanılır.

10. Aşağıdaki ilaçlardan hangisi kronik ağrılı durumların tedavisinde kullanılan primer veya adjuvan ajanlardan biri <u>değildir</u>? (Nisan 2004)

A) Klomipramin **B)** Butorfanol
C) Pentazosin **D)** Naloksan
E) Amitriptilin

Doğru cevap: D

Naloksan bir opiyat antagonistidir. Morfinin etkilerini antagonize eder, analjezik etkisi yoktur.

Klomipramin ve amitriptilin migren proflaksisinde kullanılırlar ancak analjezik etkileri yoktur.

Detaylı bilgi için bir önceki sorunun açıklamasını inceleyiniz.

11. Aşağıdaki opiyat analjeziklerden hangisinin bağımlılık oluşturma ya da kötüye kullanılma olasılığı ötekilere göre <u>daha azdır</u>? (Nisan 2003)

A) Butorfanol **B)** Alfentanil
C) Morfin **D)** Levorfanol
E) Oksimorfon

Doğru cevap: A

Butorfanol, mü reseptörlerine parsiyel agonistik etkiye sahiptir. Oluşturduğu bağımlılık ve suistimal; full agonistlerden çok daha düşüktür.

12. Aşağıdakilerden hangisi opiyat yoksunluk sendromu tedavisinde kullanılır? (Nisan-91)

A) Rezerpin **B)** Propranolol
C) Guanetidin **D)** Bretilyum
E) Klonidin

Doğru cevap: E

Tüm yoksunluk sendromlarında olduğu gibi morfin yoksunluk sendromu bulgularının bir kısmı sempatik hiperaktivasyon bulgularıdır. Sempatik hiperaktivasyonun tedavisinde alfa2 agonisti olan klonidin veya lofeksidin kullanılır. Bu ilaçların ayrıca hafif morfin benzeri etkileri vardır.

Opiyat bağımlılığında ya detoksifikasyon veya idame tedavisi yapılır. Detoksifikasyon tedavisinde klonidin kullanılır. Diğer tedavi ise metadonla idame tedavisidir. İdame tedavide buprenorfinde kullanılır.

OPİOİD YOKSUNLUK SENDROMU

- Patofizyoloji: Sempatik hiperaktivasyon bulguları vardır
- **Klinik:** Rinore, lakrimasyon, terleme, pilomotorereksiyon (yolunmuş kaz derisi görünüm, en spesifik bulgu), midriazis, hipertermi, hipertansiyon, kas ağrıları, kusma, diyare, tremor, piloereksiyon...
- **Tedavi:** Sempatolitik ilaçlar kullanılır ($Alfa_2$ agonist: Klonidin, Lofeksidin)
  - o Bu ilaçların ayrıca hafif morfin benzeri etkileri vardır

13. Kendisi ve aktif metaboliti ile birlikte etki oluşturan opioid; aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan-91)

A) Kortizon **B)** Kodein
C) Enalapril **D)** Difenilhidantoin
E) Sekobarbital

Doğru cevap: B

Kodein bir morfin türevi olup metil-morfindir. Kodeinin hem kendisi hem de metaboliti aktifdir. Kendisi daha çok antitussif amaçla kullanılır. Yüksek dozlarda morfine metabolize olur ve analjezik etki gösterir.

14. Aşağıdaki opiyat türevlerinden hangisinin analjezik etkisi <u>yoktur</u>? (Eylül-97)

A) Kodein **B)** Meperidin
C) Dihidrokodein **D)** Oksikodon klorür
E) Dekstrometorfan

Doğru cevap: E

Opiyat türevleri sıklıkla ağrı kesici olarak kullanılır. Ancak analjezi dışında başka amaçlar için de kullanılabilirler. Dekstrometorfan ve kodein antitussif amaçla kullanılır. Kodein yüksek dozlar da morfine dönüştüğü için analjezik etki gösterir ma dekstrometorfanın analjezik etkisi yoktur.

Difenoksilat ve **loperamid** antidiyareik amaçla kullanılır.

15. Opiyatlar arasında analjezik etkisi <u>olmayan</u> aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan-2001)

A) Morfin **B)** Kodein
C) Dekstrometorfan **D)** Eroin
E) Pentazosin

Doğru cevap: C

Bir önceki sorunun açıklamasına bakınız.

16. Opiyat agonist ve antagonistlerinin hangi etkisine karşı tolerans gelişme riski en düşüktür? (Eylül-98)

A) Solunum depresyonu
B) Antitussif etki
C) Analjezik etki
D) Antagonistik etki
E) Sedatif etki

Doğru cevap: D

Tolerans, narkotik analjeziklerin bütün etkilerine karşı aynı hızda ve aynı derecede gelişmez.

Miyozis, konstipasyon, konvulziyon ve antagonist etkiye karşı tolerans gelişim ihtimali düşüktür.

Opioidlerin tolerans gelişebilen etkileri

Yüksek ihtimalle	Orta ihtimalle	Düşük ihtimal ile / Yok
• Analjezi • Öfori, Disfori • Mental bulutlanma • Sedasyon • Solunum depresyonu • Antidiürezis • Bulantı & Kusma • Öksürük supresyonu	• Bradikardi	• Miyozis • Konstipasyon • Konvülziyonlar • Antagonist etki

*Tolerans gelişimini engelleme veya geri çevirmede NMDA blokörü ketamin faydalı olduğu bildirilmiştir

17. Opiyatların aşağıdaki etkilerinden hangisine karşı tolerans gelişme olasılığı en düşüktür? (Nisan 2008)

A) Analjezi
B) Emezis
C) Konstipasyon
D) Sedasyon
E) Solunum depresyonu

Doğru cevap: C

Detaylı bilgi için bir önceki sorunun açıklamasını inceleyiniz.

18. Aşağıdaki opiyat agonisti ilaçlardan hangisi sadece oral yolla kullanılır? (Eylül 2002)

A) Fentanil
B) Nalbufin
C) Propoksifen
D) Butorfanol
E) Buprenorfin

Doğru cevap: C

Propoksifen mü reseptörlerini etkiler ve analjezik olarak aspirin/asetaminofen ile kombine edilerek oral olarak kullanılabilir. İV veya SC kullanılmamalıdır. Sorudaki 'sadece' ifadesine dikkat etmek gerekir.

"Opioid analjezikler" başlıklı tabloya bakınız.

19. Aşağıdaki opiyat ilaçlardan hangisi oral olarak kullanılabilir? (Nisan 2009)

A) Fentanil
B) Nalbufin
C) Buprenorfin
D) Remifentanil
E) Propoksifen

Doğru cevap: E

Detaylı bilgi için bir önceki sorunun açıklamasını inceleyiniz.

OPİOİDLERİN KULLANIM ŞEKİLLERİ

- **Rektal:** Morfin, Hidromorfon **Transdermal:** Fentanil **İntranazal:** Butorfanol
- **Bukkal (Lolipop):** Fentanil sitrat
- **Sadece oral:** Propoksifen
- **Sadece parenteral:** Sufentanil, Alfenta- nil, Remifentanil, Nalbufin

20. Aşağıdakilerden hangisi; narkotik analjeziklerin endikasyonlarından biri değildir? (Nisan - 2006)

A) Postoperatif ağrı
B) Öksürük
C) Akut sol ventrikül yetmezliğinde görülen dispne
D) Rahatsız edici, nonspesifik diyare
E) Doğum eylemini geciktirme

Doğru cevap: E

Narkotik analjezikler, gebenin uterus kontraksiyonlarını zayıflatabilirler ama obstetrik analjezide kullanılabilir. Fakat tokoliz kullanım endikasyonu değildir.

Morfin venöz dönüşü ve oksijen tüketimini azalttığı için; akut miyokart infarktüsü, akut sol kalp yetmezliği ve akut pulmoner ödem tedavisinde faydalıdır.

OPİOİDLERİN KULLANIM ALANLARI

- **Analjezik amaçla**
  - o **Doğum ağrılarında: Meperidin, Tramadol (Sentetik kodein analogudur)**
    - **Uterusu gevşetmedikleri için doğum eylemini uzatmazlar**
  - o Abdominal kolik ağrıda: Meperidin tercih edilir. Antimuskarinik etkinlik gösterdiği için kolik sistemleri ve oddi sfinkterini gevşetir
  - o Güçlü analjezik etkileri olduğu için ve histamin salınımını arttırmadıkları için kardiyak yan etkileri az olduğu için anestezi hastalarında tercih edilenler: Sufentanil, Fentanil, Alfentanil, Remifentanil
- **Akut pulmoner ödem:** Özellikle miyokard infarktüsü geçirenlerde gelişen akut sol ventrikül yetmezliğinde gözlenir, dispneye neden olur. Bu hastalarda damarları gevşeterek preload ve afterload'u düşürdükleri için, ayrıca anksiyolitik etkili oldukları için kullanılırlar.
  - o Solunum depresyon riski varsa: Furosemid de kullanılır
  - o Preload'u arttırdıkları için MI'da kontrendike olanlar: Pentazosin & Butorfanol'dir
- **Öksürük:** Bu amaçla tercih edilenler: Kodein (= Metilmorfin), Dihidrokodein, Hidrokodon, Dekstrometorfan, Folkodin, Noskapin, Benzonatat ve Levopropoksifen'dir

Opioid analjezikler					
	Reseptör Etkileri				
Jenerik isim	Mü (μ)	Delta (δ)	Kappa (κ)	Oral/Paranteral potens oranı	Maksimum efikasite
Morfin	+++		+	Düşük	Yüksek
Hidromorfon, Oksimorfon	+++			Düşük	Yüksek
Metadon	+++			Yüksek	Yüksek
Meperidin	+++			Orta	Yüksek
Fentanil	+++			Düşük	Yüksek
Sufentanil	+++	+	+	Sadece paranteral	Yüksek
Alfentanil, Remifentanil**	+++			Sadece paranteral	Yüksek
Levorfanol	+++			Yüksek	Yüksek
Kodein	+/-			Yüksek	Düşük
Hidrokodon, Oksikodon*	+/-			Orta	Orta
Propoksifen	+(zayıf)			Sadece oral	Çok düşük
Pentazosin	+/-		+	Orta	Orta
Nalbufin	- -		++	Sadece paranteral	Yüksek
Butorfanol	+/-		+++	Sadece paranteral	Yüksek
Buprenorfin	+/-	- -	- -	Düşük	Yüksek

+++/++/+: Agonist, +/-: Parsiyel agonist, -/- - : Antagonist
*Asetaminofen içeren tabletlerde bulunabilenler, **Titrasyonu yapılanlar

- o Dekstrometorfan'ın analjezik, konstipan ve bağımlılık yapıcı etkisi yoktur.
- o Nalokson kodeinin'in antitussif etkisini engeller, ancak dekstrometorfan'ınkini engelleyemez.
- o Günümüzde kullanılmayan diğer antitussifler: Karbetapetan, Karamifen
- **Diyare:** Bu amaçla tercih edilenler difenoksilat ve loperamid'tir
  - o Atropin ile kombine kullanılan formları vardır
  - o Antidiyaretik etkilieri hızlıdır
- **Anestezi altındaki hastalarda:** Sedatif, anksiyolitik ve analjezik etki oluşturmak için kullanılırlar. Çoğu epidural alana da uygulanabilirler.
  - o İntratekal olarak da uygulanabilenler (Subarakinoid mesafeye): Morfin, Fentanil

Opioid türevlerinin endikasyonları	
Endikasyon	Kullanılabilen ilaç
Analjezi	Morfin, Hidromorfon
Dispne	Morfin
Diyare	Difenoksilat, Loperamid
Öksürük	Kodein, Dekstrometorfan, Folkodin
Preanestezik	Fentanil
Rejyonel anestezi	Morfin, Fentanil
Kardiyovasküler cerrahi	Fentanil
Yoksunluk ve idame tedavisi	Klonidin, Metadon, Buprenorfin

21. Aşağıdakilerden hangisi akut narkotik analjezik zehirlenmesinde kullanılır? (Eylül 2006)

A) Tramadol
B) Naloksan
C) Dekstrometorfan
D) Difenoksilat
E) Fentanil

Doğru cevap: B

Antidotlara dikkat! Soru hazırlaması da kolay olduğu için TUS'ta sorulma ihtimali yüksektir.

Opiyat intoksikasyonunda naloksan (intravenöz) kullanılır.

OPİOİD İNTOKSİKASYONU

Morfin etkilerinin egzajere bulguları görülür.

- Koma, Solunum depresyonu, Pin-point pupil, Hipotermi, Burun çevresinde kaşıntı, Kaslarda gevşeme..

Tedavi: Opioid reseptör antagonistleri kullanılır (Tüm opioid reseptörleri bloke ederler)

- Oral morfin zehirlenmesinde: Mide lavajı da faydalıdır
- Özellikle tercih edilen antagonist: Nalokson (IV)'dır
  - o İleri derecede presistemik eliminasyona uğradığı için oral yoldan uygulanmaz. İntravenöz yoldan uygulanmalıdır.
- Diğer antagonistler: Naltrekson, Nalmefen, Naltrindol, Naloksonazin, Nor-Binaltorfimin

22. **Meperidin, aşağıdaki farmakolojik özelliklerden hangisi bakımından morfinden ayrılır?** (Eylül 2007)

A) Gastrik boşalmayı geciktirme
B) Periferik direnci azaltma
C) Histamin salıverilmesini artırma
D) Miyozise neden olma
E) Kalpte negatif inotrop etki yapma

Doğru cevap: E

Meperidin; diğer opioidlerden farklı olarak antimuskarinik ve negatif inotropik etkilidir. Bu nedenle miyozise neden olmaz. Midriyazis dahi oluşturabilir.

MEPERİDİN

- MAO inhibitörleri ile etkileşime girerek serotonin sendromuna neden olabilir
- Uzun süre kullanınca metabolit toksisitesi oluşturup, epilepsiye neden olabilir
  - o Toksik olan metabolit: Normeperidin'dir.

23. **Aşağıdaki opioid türevi analjeziklerden hangisinin; analjezi süresi <u>en kısadır</u>?** (Eylül 2007)

A) Buprenorfin
B) Metadon
C) Morfin
D) Alfentanil
E) Propoksifen

Doğru cevap: D

En kısa etkili opiyat remifentanildir (analjezi süresi 0.05 saat). Remifentanilden sonra ise alfentanildir.

Buprenorfin: Parsiyel agonist opiyadların bir üyesi olan buprenorfin mü reseptörlerine belirgin agonist etkisi vardır; bu yüzden morfin bağımlılarında yoksunluk belirtilerini arttırmaz ve morfin bağımlılığında kullanılır

Metadon: Yarı sentetik opiyat türevidir. Morfin bağımlılarında metadon idame tedavisi olarak kullanılır.

Propoksifen: Analjezik amaçla kullanılan bir opiyattır. Aspirin ve parasetamolle birlikte kullanılabilir.

24. **Aşağıdaki ilaçlardan hangisi şiddetli migren profilaksisinde <u>kullanılmamalıdır</u>?** (Eylül 2004)

A) Nortriptilin
B) Narkotik analjezikler
C) İzokarboksazid
D) Metiserjid
E) Atenolol

Doğru cevap: B

Migren profilaksisi uzun süreli bir tedavi olduğu için bağımlılık yapma ihtimali yüksek olan narkotik analjezikler kullanılmamalıdır. Narkotik analjezikler migren atağında kullanılırlar.

Opioidler İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Opiyatlar, antiinflamatuvar etki oluşturmaz.**
2. **Endojen opiyatların üzerinden etki gösterdiği reseptörler...** Mü, delta, kappa
3. **Mü2 reseptörü analjezide rol oynamaz.**
4. **Böbrek yetmezliğinde morfinin analjezik etkisinin uzamasına neden olan, morfinin aktif metaboliti...**Morfin 6 glukuronat
5. **Opiyatlar, ADH, prolaktin ve GH'u artırır.**
6. **Morfin, santral etki ile myozis oluşturur. (3.kraniyal sinir aracılığıyla)**
7. **Opiyat intoksikasyonunda burun çevresinde kaşıntı, solunum depresyonu, pin point pupil (ileri derecede myozis)... olur**
8. **Opiyatların (morfin, kodein) ise myozis, konstipan ve konvulziyon yapıcı etkisine tolerans gelişmez.(Benzodiazepinlerin (midazolam, diazepam); anksiyolitik ve solunum deprese edici etkisine, barbitüratların (fenobarbital); antikonvülzan etkisine tolerans gelişmez.)**
9. **Antitusif etkili opiyatlar...**Dekstrometorfan, kodein, levopropoksifen, oksikodon, hidrokodon, folkodin
10. **Analjezi etkisi en güçlü olan opiyat...** Sufentanil (3 reseptörü de (mü, delta, kappa) uyarır.)
11. **En kısa etkili opiyat...** Remifentanil
12. **Aşağıdaki intravenöz ajanlardan hangisi toraks duvarında kas rijiditesine neden olabilir...** Fentanil (opiyattır ve özellikle interkostal kaslarda rijidite yapar.)
13. **Doza bağımlı olarak kalp atım hızında artmaya yol açabilen opioid aşağıdakilerden hangisidir...** Meperidin (Antikolinerjik etkilidir ve diğer opiyatlardan farklı olarak taşikardi yapar, myozisi çok azyapar yada yapmaz.)
14. **Naloksan, aşağıdaki opioid ilaçlarda hangisinin zehirlenmesine bağlı olarak ortaya çıkan nöbetleri sonlandırmada <u>etkisizdir</u>...** Tramadol (Tramadol ve tapentadol aslında bir opioid değildir. Analjezik etkileri 5-HT ve NA reuptake inhibisyonu ile ortaya çıktığı düşünülür. Dolayısıyla etkileri opioid reseptör antagonisti naloksan ile geri dönmeyecektir.)
15. **Depresyon nedeniyle duloksetin kullanan hastada analjezik amaçla aşağıdaki analjezik ilaçlardan hangisinin kullanılması uygun değildir...** Tramadol (Tramadol ve tapentadol, noradrenalin ve serotonin re uptake blokajı yaptıkları için; duloksetin (selektif noradrenalin serotonin inhibitörü olan antidepresan) ile beraber kullanıldıklarında serotonin sendromuna yol açabilirler, bu yüzden birlikte kullanımları önerilmez.)

16. **Eroin (diasetilmorfin) bağımlılığından kurtulmak için rehabilitasyon programına katılan bir hastaya; kullanması için metadon veriliyor. Bunun nedeni aşağıdakilerden hangisidir...** Etki süresi daha uzundur ancak yoksunluk sendromu geç başlar ve hafiftir
17. **Metadonun oral emilimi iyidir ve uzun etkilidir.**
18. **Morfin yoksunluk sendromu nedeniyle bir hasta klonidin veriliyor. Aşağıdaki etkilerden hangisi klonidinin mü reseptör aktivitesi ile önlenir...** Madde arayışı (Klonidinin alfa2 reseptör agonisti etkisi ile engellenen etkiler: tremor, terleme, piloereksiyon, taşikarsi, tremor, ejekülasyon...)
19. **Klonidinin etkisini ortadan kaldırmak için kim verilir...** Yohimbin (alfa2 antagonist) + Naloksan (Mü antagonisti)
20. **Kodein'in oral biyoyararlanımının morfinden fazla olmasının nedeni aşağıdakilerden hangisidir...** Kodein daha düşük oranda ilk geçiş etkisine uğrar (Morfin ve naloksan yüksek oranda presistemik eliminasyona uğrar ve oral biyoyararlanımları düşer.)
21. **Solunum depresyonunu ve bağımlılığı daha az yapan, analjezik etkisi daha az olan opiyat....** Parsiyel agonist etkililer (nalorfin, nalbufin, buprenorfin, buterfanol, pentazosin...)
22. **Fentanil'ler histamin salınımına çok az neden olurlar ve kardiyak etkileri çok azdır. Kafa içi basıncı artırmazlar. Bu nedenle KVC'de tercih edilirler.**
23. **Mü, delta, kappa reseptörlerinin 3'ünü de uyaran opiyatlar...** Sufentanil, etorfin, bremazosin
24. **Buprenorfin, mü reseptörüne parsiyel agonist, delta ve kappaya ise antagonisttir.**
25. **Meperidinin metaboliti normeperidindir ve vücutta birikerek SSS'de yan etkilere yol açabilir.**
26. **Opiyatlarda, toleranstan sigma reseptörlerinin sorumlu olduğu düşünülüyor. Sigma reseptör ve NMDA reseptör blokörleri toleransı geri çeviriyor**
27. **Opiyat ile indüklenen solunum depresyonunu geri çeviren, 5HT1A reseptör agonisti olan ilaç...** Repinotan
28. **Zikonotid, non-opiyat ilaçdır. N tipi kalsiyum kanallarını bloke eder. Refrakter kronik ağrılı durumlarda intratekal kullanılır.**



OTAKOİDLER

HİSTAMİN VE SEROTONİN

1. Histamin H4 reseptörlerinin aşağıdakilerden hangisinde rol oynaması beklenmez? (Eylül 2014 Orijinal)

A) Eozinofil kemotaksisinin inhibisyonu
B) Adezyon moleküllerinin up-regülasyonu
C) Hücre içi cAMP düzeyinin azalması
D) İnflamatuar ve immün fonksiyonlar
E) Sitokin sekresyonu

Doğru cevap: A

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Hematopoietik hücrelerde lokalize olan ve 4-metilhistamin tarafından seçici olarak uyarılan histamin reseptörlerinin oluşturduğu etkiler için aşağıdakilerden hangisi yanlıştır? (Eylül 2014 BENZERİ)

A) CD4 T-lenfositlerde uyarılma
B) Bazı interlökinlerin üretiminde artış
C) Bazı interferonların üretiminde artış
D) Hücre içi cAMP düzeyinde artış
E) Adezyon moleküllerinin up-regülasyonu

Doğru cevap: D

İnflamasyonun mediatörlerinden olan Histaminin, reseptörlerini sorgulayan bir soru. Histamin'in H4 reseptörü inflamasyonda görevlidir. Histaminin'in inflamasyonda görevli olduğunu bilmek dahi soruyu çözmek için yeterli idi. Histamin kemotaksis inhibisyonu yapmaz, kemotaksiyi arttırır.

Histamin H4 reseptörü, hematopoietik hücrelerde lokalize olan ve 4-metilhistamin tarafından seçici olarak uyarılan reseptördür. H4 reseptörü alerjik ve immun yanıtlardan sorumludur.H4 reseptör aktivasyonu, kemotaksi, sitokin sekresyonu ve adezyon moleküllerinin up regülasyonu ile ilişkilidir. H4 reseptörleri Gi tip G proteini ile kenetlidirler hücre içi cAMP seviyesinde azalmaya neden olabilirler.

Histamin reseptörlerinin bugün pek çok tipi bulunmaktadır.

"Histamin reseptörleri" başlıklı tabloya bakınız.

2. Aşağıdakilerden hangisi; histamin H_2 reseptörün özellikle oluşturduğu etkidir? (Eylül-88)

A) Bronkokonstriksiyon
B) Hipotansiyon
C) Lewis üçlü yanıtı
D) Mide asit salgısı
E) Lokal anafilaksi

Doğru cevap: D

Midede asit sekresyonunu stimüle eden üç önemli reseptör; H2, CCK2 ve M3'tür.

HİSTAMİN RESEPTÖRLERİ

- **H_1:** Düz kaslarda, Santral sinir sisteminde, Endotelde bulunur.
- **H_2:** Midede pariyetal hücrelerde bulunur (Diğer: Kalp kası, Mast hücre). Mide asit sekresyonunu arttırır.
- **H_3:** Santral sinir sisteminde presinaptik nöronda bulunan otoreseptördür .

Histamin reseptörleri

	H_1 reseptörü	H_2 reseptörü	H_3 reseptörü	H_4 reseptörü
G proteini →	Gq → (IP_3,DAG)	Gs → cAMP ↑	Gi → cAMP ↓	Gi → cAMP ↓
Lokalizasyon	- Düz kas - Endotelyal hücreler - SSS	- Gastrik - Parietal hücreler - Kardiak kaslar - Mast hücreleri - SSS	- SSS (presinaptik) - Myenterik pleksus	- Eozinofiller - Nötrofil CD4 - T hücreleri
Oluşturduğu Etkiler	- Allerjik yanıt - Ödem - Bronkokonstrüksiyon - Vazodilatasyon - (-) dromotrop etki - Aritmojen etki - Aljezi - GIS (intestinal) kaslarında kasılma	- Vazodilatasyon + inotropi + kronotropi - Bronkodilatasyon - Gastrik asid salınımı	- Uyku indüksiyonu - Histamin salınımının azalması	- Inflamasyon

- H_4: Hematopoetik hücrelerde bulunur (Nötrofil, Eozinofil, CD_4-T hücre)

3. Aşağıdakilerden hangisi; histaminin H_1 reseptörlerinin etkilerinden biri değildir? (Nisan-99)

A) Bronkokonstriksiyon
B) Mide asit sekresyonunda artma
C) Vazodilatasyon
D) Düz kaslarda kasılma
E) Permeabilite artışı

Doğru cevap: B

Mide asit sekresyonunda artma, H1 değil H2 reseptörü tarafından oluşturulur.

Bir önceki sorunun açıklamasını inceleyiniz.

4. Aşağıdakilerden hangisi; histaminin vücuttaki etkilerinden biri değildir? (Nisan-89) (Nisan-93)

A) Vazodilatasyon
B) Kapiller permeabilitede azalma
C) Bronkokonstriksiyon
D) Mide asit salgılanmasında artma
E) Gangliyonların stimülasyonu

Doğru cevap: B

Histamin otakoidlerden ilk bulunandır. Vücutta bazı fizyolojik ve patolojik olaylara katkısı vardır. Histidinin dekarboksilasyonuyla sentezlenir. Histamin; vazodilatasyon ile kapiller permeabilitenin artmasına neden olur.

Histaminin Etkileri; Etkileri asetilkoline benzer. Ancak asetilkolin (-) inotrop ve kronotrop etkili iken histamin; (+) inotrıp ve kronotrop etkilidir.

- Vazodilatasyon
- Kapiller permeabilitede artış
- Bronkokonstriksiyon
- Bağırsak düz kaslarını kasma
- Bağırsak tonus ve motilitesinde artış
- Kolinerjik sinir uçlarını uyarma
- Otonom gangliyon hücrelerinde stimülasyon
- **(+) inotropi ve (+) kronotropi,** (-) dronotropi

5. Saf histamin H_1 agonisti olan ilaç; aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan-91)

A) Amitriptilin
B) Pridiletilamin
C) 4-metil histamin
D) İmipramin
E) İmetit

Doğru cevap: B

Histamin yapıca beta-imidazol etilamindir. Histamin histidin dekarboksilaz enzimi aracılığıyla histidinin dekarboksilasyonu ile elde edilir. Histamindeki imidazol yerine piridil halkasının gelmesiyle histaminin saf agonisti olan piridiletilamin oluşur.

İmipramin ve amitriptilin; birer trisiklik antidepresandır.

Histamin Reseptör Agonistleri

- **H_1 agonistleri:** Betahistin
  - o **Endikasyon:** Meniere tedavisinde kullanılır
  - o **Diğerleri:** 2-Metilhistamin, 2-Piridiletilamin, 2-Tiazoliletilamin, Histaprodifen
- **H_2 agonistleri:** Betazol
  - o **Endikasyon:** Aklorhidri tanısında kullanılır
  - o **Diğerleri:** Dimaprit, Amtamin, İmpromidin
- **H_3 & H_4 agonistleri:** Metilhistamin, İmetit
- Histamin ayrıca bronş hiperaktivite tanısında ve ciltte allerji testinde provokatör ajan olarak da kullanılır.

6. Güçlü antihistaminik ve antiserotoninerjik etkisi olan ilaç; aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül-93) (Eylül-98)

A) Siproheptadin
B) Ketanserin
C) Pizotifen
D) Difenhidramin
E) Terfenadin

Doğru cevap: A

Seçenekler içinde hem antihistaminik hem de antiserotonerjik etkisi olan tek ilaç; siproheptadin'dir.

Ketanserin, serotonin ve alfa$_1$ reseptör blokörüdür, Reynaud sendromunun tedavisinde kullanılır.

Difenhidramin, birinci nesil antihistaminiktir.

Terfenadin, ikinci nesil antihistaminiktir.

SİPROHEPTADİN

Etkileri

- Histamin **H_1** blokörüdür.
- Serotonin **5-HT_{2A}** blokörüdür.
- Asetilkolin blokörüdür.

Endikasyonları

- Postgastrektomi dumping sendromu
- Karsinoid tümöre bağlı bağırsak hipermotilitesi
- Migren profilaksisi
- Soğukla indüklenen ürtiker.
- Spinal kord hasarına bağlı gelişen spazm
- Pediyatrik vakalarda iştahı ve uykuyu arttırma amacıyla da kullanılabilir.

7. Aşağıdakilerden hangisi; histamin H_2 reseptör blokörü değildir? (Eylül-94)

A) Famotidin
B Simetidin
C) Ranitidin
D) Nizatidin
E) Amantadin

Doğru cevap: E

İsim benzerliği ile zorlaştırılmaya çalışılmış bir soru...

Amantadin, H2 reseptör blokörü değil sadece influenza A virüsünün çeşitli suşlarına karşı etkili olan sentetik bir antiviral ilaçtır.

H_2 reseptör blokörleri; famotidin, ranitidin, simetidin ve nizatidin'dir. Peptik ülser tedavisinde kullanılırlar.

HİSTAMİN H_2 RESEPTÖR ANTAGONİSTLERİ

Preperatlar

- Simetidin, Ranitidin, Famotidin, Nizatidin, Roksatidin, Lafutidin, Niperotidin, Roksatidin

Etki Mekanizmaları

- Bazal asit salınımını azalttıkları için; özellikle noktürnal asit salınımını baskılamada başarılıdırlar

Özellikli H2 Blokörler

- **Kısa ve zayıf etkili olan:** Simetidin
- **Uzun ve güçlü etkili olan:** Famotidin
- **Yüksek biyoyararlanıma sahip olan:** Nizatidin
    - o Antiasitler ve yemeklerle alım, absorbsiyonlarını azaltır.

8. **Aşağıdakilerden hangisi serotonin blokörü değildir?** (Nisan-95)

A) Simetidin
B) Siproheptadin
C) Pizotifen
D) Metiserjid
E) Ketanserin

Doğru cevap: A

Simetidin H_2 reseptör blokörüdür. Simetidinin; H_2 reseptörleriyle ilgisi olmayan bir diğer etkisi ise androjen reseptör blokajıdır. Simetidin serotonin blokajı yapmaz.

Serotonin blokajı yapanlar; metiserjid, siproheptadin, pizotifen ve ketanserindir.

Detaylı bilgi için bir önceki sorunun açıklamasını inceleyiniz.

9. **Aşağıdaki ilaçlardan hangisinin; taşıt tutmasına karşı koruyucu etkisi vardır?** (Nisan 2002)

A) Ondansetron
B) Domperidon
C) Metoklopramid
D) Trimetabenzamid
E) Dimenhidrinat

Doğru cevap: E

1.nesil antihistaminikler (H1 reseptör blokörü), vestibüler sistem üzerine etkilidirler ve hareket hastalığında (taşıt tutmasında) kullanılırlar.

HAREKET HASTALIĞI TEDAVİSİ

- Vestibüler sistemde bulunan reseptörler: H_1, M_1
- Kemotrigger bölgedeki reseptörler: H_1, M_1, NK_1, D_2, 5-HT_3, Kemoreseptörler
- **Antihistaminikler (oral):** Prometazin (en etkli H_1 blokör), Demenhidrinat, Difenhidramin, Meklizin, Siklizin
    - o Otobüs yolculuıklarında tercih edilir.
- **Antimuskarinik (transdermal):** Skopolamin (en etkili tedavi seçeneği)
    - o Deniz yolculuklarında tercih edilir.
- **Dikkat:** Bütün hareket hastalığı ilaçlarının antiemetik etkisi vardır. Ancak tüm antiemetik ilaçlar; hareket hastalığı tedavisinde kullanılmaz.

10. **İkinci kuşak histamin H_1 reseptör blokörlerinin en önemli özelliği; aşağıdakilerden hangisidir?** (Nisan 2006)

A) Güçlü antikolinerjik etkilerinin olması
B) Sedatif etkilerinin çok düşük olması
C) Gebelik kusmalarında tercih edilmesi
D) Taşıt tutmasına karşı etkilerinin güçlü olması
E) Antiparkinson etkilerinin güçlü olması

Doğru cevap: B

İkinci nesil antihistaminiklerin; birinci nesillerden en önemli farkı düşük lipofiliteye sahip oldukları için santral etkilerinin (sedasyon) az olmasıdır.

"Nesile (= Jenerasyona) göre antihistaminiklerin sınıflaması" başlıklı tabloya bakınız.

11. **Sedasyon yapıcı yan etkisi olmayan histamin H_1 reseptör antagonisti; aşağıdakilerden hangisidir?** (Nisan 2008)

A) Loratadin
B) Difenhidramin
C) Doksilamin
D) Hidroksizin
E) Prometazin

Doğru cevap: A

İkinci jenerasyon ilaçların lipofilitesi az olduğu için kan-beyin engelini geçme olasılıkları daha azdır. Bu nedenle sedatif etkileri zayıftır. Seçeneklerdeki tek ikinci nesil antihistaminik ilaç; Loratadin'dir.

"Histamin H_1 reseptör blokörleri" başlıklı tabloya bakınız.

12. **Aşağıdaki antihistaminiklerden hangisinin sedatif etkisi yoktur?** (Eylül 2008)

A) Difenhidramin
B) Terfenadin
C) Doksilamin
D) Prometazin
E) Bromfeniramin

Doğru cevap: B

Yine ikinci nesil olan antihistaminik ilaçları sorgulayan bir soru. Seçeneklerdeki tek ikinci nesil antihistaminik ilaç; terfenadin'dir. Detaylı bilgi için bir önceki sorunun açıklamasını inceleyiniz.

13. **Yüksek doz difenhidramin (antihistaminik) içerek intihara teşebbüs eden bir hastada; aşağıdakilerden hangisinin görülmesi beklenmez?** (Aralık 2010)

A) Halüsinasyonlar
B) Bronkokonstriksiyon
C) Midriazis
D) Kardiyak aritmi
E) Kuru, sıcak ve kırmızı deri

Doğru cevap: B

Nesile (= Jenerasyona) göre antihistaminiklerin sınıflaması		
	Birinci Nesiller	İkinci Nesiller
Lipofilite	Fazla	Az
Santrale & Süte geçiş oranı	Fazla	Az
Sedatif etki	Fazla	Az
Lokal anestezik etki	Fazla	Az
Antikolinerjik/Antiparkinson etki	Fazla	Az
Endikasyonları	Alerji-ürtiker Hareket hastalığı İnsomnia Parkinsonizm Bulantı-Kusma	Allerji Ürtiker

Antihistaminik ilaçların oluşturduğu antikolinerjik etkilerin sorgulandığı bir sorudur. Antikolinerjik etki bronkokonstriksiyon değil; bronkodilatasyona neden olur.

Antihistaminiklerin Etki Kalıpları

- Antikolinerjik etkiler + Sedasyon'dur.

Antikolinerjik etkiler ve bu yan etkilere sahip ilaçların kontrendike olduğu durumlar

- **Midriyazis:** Dar açılı glokom
- **Vücut ısı artışı:** Ateşli hastalık
- **Taşikardi, Aritmi:** Anjina pektoris, Miyokard infarktüsü
- Bronkodilatasyon
- **Ağız kuruluğu:** Kserotomi
- Cilt kuruluğu (Ekrin ter bezlerinin inhibisyonuna bağlı)
- **Miksiyon güçlüğü:** Bening prostat hiperplazisi
- Peristaltizmde inhibisyon: İleus, Toksik megakolon
- **Diğer bulgular:** Bronkodilatasyon, Vücut ısı artışı

14. Aşağıdakilerden hangisi H_1 reseptörünü bloke eden antihistaminiklerin özelliklerinden biri <u>değildir</u>? (Eylül 2011)

A) Sedasyon
B) Antikolinerjik etki
C) Prokinetik etki
D) Antiparkinson etkinlik
E) Taşıt tutmasına karşı etkili olma

Doğru cevap: C

Antihistaminik ilaçların; antikolinerjik etkisi vardır. Antikolinerjik etki prokinetik etkiye değil konstipasyona neden olur.

ANTİKOLİNERJİK ETKİLİSİ OLAN İLAÇLAR

- Antihistaminikler (özellikle I. nesiller)
- Antidepresanlar (TAD)
- Antipsikotikler (Fenotiaziner, Klozapin, Olanzapin)
- Parkinson ilaçları (Benztropin, Biperiden, Triheksifenidil)
- Amantadin (Dopaminerjik + Antikolinerjik)

Histamin H_1 reseptör blokörleri	
Birinci Nesil	İkinci Nesil
Uzun etkililer • Klorfeniramin • Meklizin • Hidroksilizin (Atarax®) • Doksepin • Klemastin **Kısa Etkililer** • Karbinoksamin • Dimenhidrinat • Difenhidramin • Doksilamin • Siklizin • Prometazin • Feniramin • Bromfeniramin • Prilamin • Tripelennamin • Siproheptadin • Fenindamin	**Uzun Etkililer** • Loratadin • Desloratadin • Astemizol • Ebastin • Mizolastin **Orta Etkililer** • Setirizin • Levosetirizin • Azelastin • Feksofenadin • Ketotifen • Levokabastin **Kısa Etkililer** Akrivastin Olapatadin Terfenadin

Serotoninin Etkileri	
Arter ve venler	**Genellikle konstriksiyon (özellikle venül ve venlerde) oluşturur. Çizgili kaslarda ise tam tersine arteriyollerde dilatasyon** yapabilirler. Serotonin i.v. yoldan insana verildiğinde, kan basıncı üzerine trifazik (üç fazlı) etki gösterir: **1. Kan basıncında kısa süreli düşme** ve bradikardi: **Afferent vagal sinir uçlarındaki ($5\text{-}HT_3$) reseptörlerinin uyarılmasına bağlı olarak oluşan bir akson refleksi sonucu meydana gelir (Bezold-Jarisch refleksi)** **2. Kan basıncında yükselme:** Vazokonstriksiyona bağlıdır. **3. Kan basıncında uzun süreli düşme:** Çizgili kas damar yatağındaki vazodilatasyona bağlıdır.
KVS	Kalpte **(+) inotrop ve kronotrop (5HT 4)**
GIS	GIS'de parçalanan enterokromafin hücrelerinden açığa çıkan serotonin; 5-HT3 reseptörleri ile **bulantı-kusma** oluşturur. Mide ve barsaklarda şiddetli spazm ve **peristaltik hareketlerde artma** (5-HT4) oluşturur. 5-HT4 reseptör agonisti olan ilaçlar mide boşalmasını hızlandırmak için kullanılırlar.
Uterus, mesane ve üretra	Konstriksiyon
Trombositler	Agregasyon
Respiratuvar Sistem	**Solunumu stimüle eder ve hafif bronkokonstriksiyon**
Santral Sinir Sistemi	Aljezik etkisi bulunur. Migren etyolojisinde rol oynar. SSS'de paraventriküler nukleustaki serotonerjik nöronların en önemli fonksiyonlarından birisi; iştah kontrolüdür. Serotonerjik nöronlar iştahı azaltır.

15. Aşağıdaki serotonin reseptörlerinden hangisinin uyarılması ile tetiklenen reseptör sonrası sinyal transdüksiyonu sürecinde, adenilat siklaz enzimi öncelikli olarak yer almaz? (Eylül-2012)

A) $5\text{-}HT_1$ **B)** $5\text{-}HT_2$
C) $5\text{-}HT_4$ **D)** $5\text{-}HT_6$
E) $5\text{-}HT_7$

Doğru cevap: B

Adenilat siklaz; Gs ve Gi ile kenetli reseptörlerde görev alır. Serotonin 5-HT2; Gq ile kenetlidir. Diğer tüm seçenekler Gs veya Gi ile kenetlidir.

SEROTONİN RESEPTÖRLERİNİN ETKİLERİ

- $5\text{-}HT_{1A,1B,1D,1E,1F}$, $5\text{-}HT_5$: Gi (Adenilil siklaz aktivitesini azaltır)
- $5\text{-}HT_{1P}$: Go ile kenetlidir (yavaş EPSP)
- $5\text{-}HT_2$: Gq (Fosfolipaz C & Fosfolipaz A_2 aktivitesini arttırır)
- $5\text{-}HT_3$: Ligand bağımlı iyon kanalıdır
- $5\text{-}HT_4$, $5\text{-}HT_6$, $5\text{-}HT_7$: Gs (Adenilil siklaz aktivitesini arttırır)

16. Serotoninin periferik fizyolojik etkileriyle ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır? (Nisan 2016 Orijinal)

A) Bronş düz kası üzerine hafif, direkt stimülan etki gösterir.
B) Enterik nöronlardaki 5HT reseptörlerini uyararak gastrointestinal motiliteyi artırır.
C) Afferent vagal sinir sonlarındaki $5HT_3$ reseptörlerini aktive ederek "Bezold-Jarisch" refleksi ile hipotansiyona neden olabilir.
D) İskelet kaslarındaki damarların kasılmasına neden olur
E) Kalpte doğrudan hafif pozitif inotropik ve kronotropik etkiye sahiptir.

Doğru cevap: D

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

I. 5-HT3 reseptörleri ile bulantı-kusma oluşturur.
II. Çizgili kas damarlarında vazodilatasyon oluşturur.
III. Trombositlerde agregasyonu inhibe eder.

Serotoninin genel özellikleri ile ilgili yukarıdakilerden hangisi ya da hangileri yanlıştır? (Nisan 2016 BENZERİ)

A) I ve II B) II ve III
C) I ve III D) Yalnız III
E) I, II ve III

Doğru cevap: D

Serotonerjik sistem otakoidler içinde önemli bir yer tutar ve hem agonist hem de antagonistlerinden tedavide yararlanılır. Bu soruda serotoninin periferik etkileri sorgulanmıştır.

Serotonin'in vücutta en yaygın olarak bulunan reseptörü 5-HT2'dir. Bu reseptör; Gq ile kenetlidir, genellikle kasıcı etkilere sahiptir. Bu nedenle serotonin vucutta genellikle kasıcı etkilere sahiptir. Bu durumun istisnası çizgili kas damarlarıdır. Çizgili kas damarlarında vazodilatasyon oluşturur.

Serotonin, 5HT2 reseptörü aracılığıyla trombositlerde agregasyonu artırır.

Serotoninin temel sistemler üzerine etkileri aşağıdaki tabloda sunulmuştur.

"Serotoninin Etkileri" başlıklı tabloya bakınız.

17. Kabızlık tedavisinde kullanılan serotonin 5 HT_4 reseptörlerinin potent agonisti olan prokinetik ajan aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül 2013 Orijinal)

A) Prukaloprid
B) Kazantranol
C) Lubiprostan
D) Dokuzat sodyum
E) Fenoftalein

Doğru cevap: A

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Aşağıdaki ilaç - etkilediği reseptör eşleştirmelerinden hangisi yanlıştır? (Eylül 2013 BENZERİ)

A) Sumatriptan - 5HT1B/1D agonisti
B) Siproheptadin - 5HT2 + H1 antagonisti ve α_1 blokörü
C) Ketanserin - 5HT2 antagonisti
D) Ondansetron - 5HT3 antagonisti
E) Prukaloprid - 5HT3 agonisti

Doğru cevap: E

5 HT4 serotonin reseptörlerini uyaran agonist ilaçlar son dönemin popüler soruları arasındadır. 5 HT4 reseptörü mide boşalmasını ve bağırsak hareketlerini arttırır. Prukaloprid, Metoplopramid, Tegaserod ve sisaprid 5HT4 reseptör agonistleridir. Prukaloprid kolon hareketlerini stimüle ederken mide boşalmasını etkilemeyen 5HT4 reseptör agonistidir. Kronik konstipasyon tedavisinde kullanılır.

Lubiprostan intestinal hareketlerini arttıran prostanoik asit türevidir.

Fenolftalein, dokuzat sodyum ve kazantranol konstipasyon tedavisinde kullanılan laksatif etkili diğer ilaçlardır.

Serotonerjik sistem üzerinden etki gösteren ilaçlar:

Triptanlar (Sumatriptan-naratriptan...): 5HT1B/1D agonisti, Endikasyon: migren atağı

Metiserjid: 5HT2 parsiyel agonist, 5HT1 antagonist, Endikasyon: migren proflaksisi.

Pizotifen: 5HT2 antagonist, Endikasyon: migren proflaksisi

Ketanserin ve ritanserin: Vazokonstriktör etkili 5HT2 ve alfa1 reseptörlerinde blokaj, Endikasyon; Raynoud sendromu

Siproheptadin: H1 ve 5HT2 antagonisti, Endikasyon: mide karsinoid tümörü, dumping sendromu tedavisi.

Buspiron/Gepiron: 5HT1A parsiyel agonisti, Endikasyon: anksiyete tedavisi.

Setron (ondansetron,alosetron...): 5HT3 antagonisti, Endikasyon: bulantı, kusma tedavisi

Metoklopramid: 5HT3 antagonisti, 5HT4 agonisti, antiemetic ve prokinetik etki, Endikasyon: bulantı, kusma, gastroparezi

Sisaprid / tegaserod / prucalopride: 5HT4 agonisti, prokinetik etki 5 HT4 reseptörü mide boşalmasını ve bağırsak hareketlerini arttırır. Prukaloprid kolon hareketlerini stimüle ederken mide boşalmasını etkilemeyen 5HT4 reseptör agonistidir. Prukaloprid bayanlarda diğer ilaçlara yanıt vermeyen kronik konstipasyon vakalarında kullanılabilen benzofuran türevi prokinetik ilaçtır. Prukaloprid, tegaserod ve metoklopramid konstipasyon, sisaprid ise metoklopramid ile birlikte reflü özafajit tedavisinde kullanılmıştır.

18. Aşağıdaki reseptörlerden hangisinin uyarılması; migren semptomlarının tedavisinde etkilidir? (Nisan 2002)

A) Serotonin 5-HT_{1D} reseptörü
B) Histamin H_2 reseptörü
C) Histamin H_1 reseptörü
D) $Beta_2$ adrenoreseptör
E) $Beta_1$ adrenoreseptör

Doğru cevap: A

Sumatriptan; 5-HT1D reseptörleri için agonisttir. Migren krizi sırasında kullanılır; profilakside tercih edilmez.

TONİN 5-$HT_{1B/1D}$ PARSİYEL AGONİSTLERİ (TRİPTANLAR)

- Presinaptik 5$HT_{1D/1B}$ uyarılınca vazoaktif peptidler salgılanamaz. Bu reseptörleri sadece triptanlar değil ergotlar da uyarır:
- Ayrıca bu ilaçlar vazokonstriksiyon ile perivasküler gerilimi azaltır, ağrıyı giderir.
- **MAO ile metabolize olurlar:** MAO inhibitörleri ile birlikte kullanılmamalıdırlar.
- **Hızlı etkili olan:** Sumatriptan
- **Uzun etkili olanlar:** Frovatriptan > Naratriptan
- **Yüksek biyoyararlanıma sahip olan:** Rizatriptan
- Plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanan, Karaciğer yetmezliğinde kontrendike olan: Eletriptan

- Karaciğer veya böbrek yetmezliğinde kontrendike olan: Naratriptan, Eletriptan
- Wolf-Parkinson-White sendromunda kontrendike olan: Zolmitriptan
- **Diğerleri:** Almotriptan, Zolmitriptan
- Kontrendikasyonları: İskemik bağırsak hastalığı, iskemik veya vazospastik koroner arter hastalığı, serobrovasküler hastalık, periferik vasküler hastalık, kontrolsüz hipertansiyon

19. Migren tedavisinde kullanılan triptanlar; aşağıdaki serotonin (5-HT) reseptörlerinden hangisinin agonistidir? (Aralık 2010)

A) 5-HT_{1A}
B) 5-HT_{1D}
C) 5-HT_{2A}
D) 5-HT_{2C}
E) 5-HT_3

Doğru cevap: B

Triptanlar; serotonin 5-HT1D ve 5-HT1B agonistidir.

SEROTONİN 5-HT_{1D} RESEPTÖRÜ

- **Etki:** Serebral damarlarda vazokonstriksiyon oluşturur
- 5-HT_{1B} & 5-HT_{1D} agonistleri (Sumatriptan, Almotriptan, Zolmitriptan, Frovatriptan): Migren **kriz** tedavisinde kullanılır. Migren profilaksisinde kullanılmazlar. En uzun etkili olan frovatriptandır. Vazokonstriktör etkileri vardır. Ergotamin ile birlikte kullanılmamalıdır.

20. Migren tedavisinde aşağıdaki ilaçlardan hangisi sumatriptan alımından sonraki ilk 24 saatlik dönemde kullanılmamalıdır? (Nisan - 2005)

A) Parasetamol
B) İbuprofen
C) Asetil salisilik asit
D) Ergot alkaloidleri
E) Naproksen

Doğru cevap: D

Bir vazokonstriktör ilaç olan sumatriptana ek olarak migren tedavisinde yine vazokontriksiyon yapan ergot alkaloidleri kullanılacaksa en az 24 saat beklenmelidir. Aksi halde hastada hipertansif kriz gelişebilir.

Klinik: Migren Tedavisi

Akut krizde fizyopatoloji: Tam olarak bilinmiyor. Vazodilatasyon ve inflamatuar mediyatörlerin salınımına bağlı geliştiği düşünülmektedir. Trigeminal sinirin salgıladığı CGRP; serebral arteri gevşetir. Ayrıca substance P ve nörokinin A'nın rolü de vardır. Perivasküler damarladaki ödeme bağlı gerginlik ağrıya neden olur.

Akut Kriz Tedavisinde: Genellikle vazokonstriktör ilaçlar kullanılır

- o Serotonin 5-$HT_{1B/1D}$ parsiyel agonistleri (Triptanlar)
- o Presinaptik 5$HT_{1D/1B}$ uyarılınca vazoaktif peptidler salgılanamaz. Bu reseptörleri sadece triptanlar değil ergotlar da uyarır:
- o Ayrıca bu ilaçlar vazokonstriksiyon ile perivasküler gerilimi azaltır, ağrıyı giderir.

- MAO ile metabolize olurlar: MAO inhibitörleri ile birlikte kullanılmamalıdırlar
  - o Hızlı etkili olan: Sumatriptan
- Uzun etkili olanlar: Frovatriptan > Naratriptan
  - o Yüksek biyoyararlanıma sahip olan: Rizatriptan
- Plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanan, Karaciğer yetmezliğinde kontrendike olan: Eletriptan
  - o Karaciğer veya böbrek yetmezliğinde kontrendike olan: Naratriptan, Eletriptan
- Wolf-Parkinson-White sendromunda kontrendike olan: Zolmitriptan
  - o Diğerleri: Almotriptan, Zolmitriptan

  - **Kontrendikasyonları:** İskemik bağırsak hastalığı, iskemik veya vazospastik kroner arter hastalığı, serobrovasküler hastalık, periferik vasküler hastalık, kontrolsüz hipertansiyon
- **Ergot alkaloidleri:** Ergotamin, Dihidroergotamin
  - **Dikkat:** Migren krizinde kullanılan iki kasıcı etkili ilaç (ergotlar ve triptanlar), kişide hipertansif krize neden olabile- cekleri için birlikte kullanılmaz. Birinden diğerine geçmek gerekirse arada mutlaka 24 saatlik süre olmasına dilkkat edilmelidir.
- Serotonin 5-HT_{1F} agonisti: Lasmiditan
- CGRP antagonistleri: Telcagepant, Olcegepant
- Analjezik amaç ile kısa süreli kullanım: Nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar, Opioidler
- **Bulantı- kusmayı önlemek için:** Metoklopramid de kullanılabilir.

Migren Proflaksisinde Kullanılan İlaçlar

- Serotonin 5-HT_{2A} antagonistleri (Metiserjid, Pizotifen, Siproheptadin)
- Beta blokörler (Propranolol)
- Kalsiyum kanal blokörleri: Verapamil, Flunarizin
- **Antidepresanlar:** TAD (Amitriptilin), SSRI
- **Antikonvülzan ilaçlar:** Valproik asit, Topiramat

Flunarizin: Hem kriz hem de profilakside kullanılır: Antihistaminik etkili kalsiyum kanal blokörüdür.

Histamin ve Serotonin İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Histidin dekarboksilaz inhibitörü**...Tritokalin
2. **Histamin-1 reseptörü, (+) dronotropi değil (-) dronotropi oluşturur.**
3. **Antihistaminkler, H1, M1 ve alfa1 reseptörleri bloke ederler (antidepresan ve antipsikotikler gibi)**
4. **irinci nesil antihistaminikler, süte ikinci nesillerden daha fazla geçer.**
5. **Allerjik riniti olan 10 yaşındaki ilkokul öğrencisinde, okul başarısını azaltmamak için, aşağıdakilerden hangisi öncelikle tercih edilmelidir**...Desloratadin (1.nesiller sadasyon dolayısıyla okul başarısını düzeltebilirler)
6. **Hareket hastalığı, bulantı kusma, insomnia, parkinson gibi durumlarda, SSS'e iyi geçtiği için 1.nesil antihistaminikler tercih edilir.**
7. **En önemli histamin salan maddeler**... NMB (mivaküryum, tübokürarin...), morfin, atropin, vankomisin, substance P, bradikinin
8. **Antihistaminiklerden prometazin H1 haricinde Dopamin D2 reseptörünüde bloke eder, bu nedenle prometazinin antiemetik etkisi diğer antihistaminiklerden daha güçlüdür.**
9. **Uzun QT yapan antihistaminik**..Terfenadin ve astemizol
10. **Mast hücre stabilizatörü olan antihistaminik**... Ketotifen
11. **Aşırı sarsıntı ve hareket nedeniyle bulantı kusması gelişen bir hastada etiyolojiye yönelik aşağıdaki merkezlerden hangisi inhibe edilmelidir**... Vestibüler sistem
12. **Deniz yolculuğundaki kadın hasta hareket hastalığı için transdermal bant kullanmaktadır, 24 saat sonra makyaj yapmak için aynaya baktığında göz bebeklerinin büyük olduğunu farkediyor, hangi ilacı kullanıyor**... Skopolamin (antikolinerjik etkili, midriyazis yapar)
13. **Pitolisant (tiprolisant)**... Histamin H3 reseptör invers agonistidir ve narkolepside uykululuk halini engeller
14. **Karsinoid sendromda kana yüksek oranda salınan**...Serotonin
15. **Aşağıdakilerden hangisi siproheptadinin endikasyonlarından biri değildir**... İdrar retansiyonu (Endikasyonları: postgastrektomi dumping sendromu, karsinoid tümör, migren, iştah azlığı)
16. **Triptanlar, migren proflaksisinde değil atağında kullanılırlar.**
17. **En uzun etkili 5HT1D agonisti (triptan)**... Frovatriptan 18. **Oral, intranazal, rektal ve subkutan verilen triptan**... Sumatriptan
19. **Uzun QT oluşturan triptan**...Dolasetron
20. **En uzun etkili 5HT3 reseptör blokörü**... Polanasetron
21. **Ketanserin ve ritanserin, 5HT2 ve alfa1 reseptörlerini bloke ederek damarları gevşetir ve reynauld sendromu tedavisinde kullanılır.**
22. **Metoklopramid, hem antiemetik hem de prokinetik (kullanılan diğer ilaçların absorbsiyonunu artırır) etkisinden dolayı, migren atağında kullanılır.**
23. **Metoklopramid, dışkıdaki su miktarını değiştirmez.**
24. **Metoklopramid, vestibüler sistemi etkilemediği için hareket hastalığında kullanılmaz.**
25. **Lorkaserin, arkuat nükleusdaki nöronlarda selektif olarak 5HT2C reseptörlerini uyaran obezite ilacıdır.**
26. **Bronşiolit nedeniyle eritromisin kullanmakta olan bir hasta, intermittant senkop şikayetiyle acil servise başvurmuştur. Hikayesinden özefagial reflü için bir ilaç kullanmakta olduğu öğrenilen hastanın EKG'sinde torsades de pointes saptanmıştır. Bu hastanınn reflü için kullanmakta olduğu ilaç büyük olasılıkla aşağıdakilerden hangisidir**... Sisaprid (reflü tedavisinde kullanılır ve uzun QT yapar.)
27. **Otuz yaşında kadın hasta doktoruna en son migren krizinde ilaç kullandıktan sonra ekstremitelerinde uyuşukluk ve karıncalanma, parmaklarında solukluk ve siyanoz gördüğünü bildiriyor. Hastanın kullanmış olduğu ilaç büyük olasılıkla aşağıdakilerden hangisidir**... Ergotamin (ergot türevidir. ergot türevleri genel olarak kasıcı etkilidir ve ekstremitelerinde uyuşukluk ve karıncalanma, parmaklarında solukluk ve siyanoz gibi değişikliklere yol açarlar.)

DİĞER OTAKOİDLER

1. **Kallikrein inhibitörü olan preparat aşağıdakilerden hangisidir?** (Nisan-90, Nisan-93)

   A) Aprotinin **B)** Saralazin
   C) Aspirin **D)** Siproheptadin
   E) Serotonin

Doğru cevap: A

Kallikrein inhibisyonu yapan ilaç aprotinin'dir. Aprotinin antifibrinolitik olara kullanılır.

Aspirin; bir NSAİİ'dir.

Siproheptadin; antihistaminik ve antiserotonerjik etkili ilaçtır.

Saralazin; anjiotensin reseptör blokörüdür.

KALLİKREİN-KİNİN SİSTEMİNİ İNHİBE EDEN İLAÇLAR

Kallikrein inhibitörü: Aprotinin

- Serin proteaz inhibitörüdür.
- İnflamasyonu ve fibrinolizi inhibe ettiği için: Kardiyopulmoner cerrahi geçirenlerde hiperfibrinolizise bağlı kanamayı sınırlamak için kullanılır
- Ekallantid: Günümüzde herediter anjioödem tedavisinde kullanılan yeni kallikrein inhibitörüdür Bradikinin B_2 reseptör blokörleri: İkatibant, Deltibant
- Herediter anjiyoödem tedavisinde kullanılırlar
- Analjezik etkileri araştırılmaktadır
- ACE inhibitörlerinin antihipertansif etkisini azaltırlar

2. **Aprotinin; aşağıdakilerden hangisinin sentezini azaltır?** (Nisan-94, Eylül 2003)

   A) Kallikrein **B)** Anjiotensin II
   C) Adrenalin **D)** Histamin
   E) Serotonin

Doğru cevap: A

Aprotinin; kallikrein inhibitörüdür. Kallikrein ve bradikinin sentezini inhibe eder. Detaylı bilgi için bir önceki sorunun açıklamasını inceleyiniz.

Hageman faktör
Tripsin
Kallikrein
⊕
Plazma prekallikreini → Plazma kallikreini
⊕
YMA kininojen → Bradikinin → İnaktif parçalar
Aminopeptidazlar
Kininazlar I ve II
DMA kininojen → Kallidin → İnaktif parçalar
⊕
Doku kallikreinleri

YMA: Yüksek molekül ağırlıklı
DMA: Düşük molekül ağırlıklı

Kallikrein-Kinin Sistemi

3. Aşağıdakilerden hangisi; plazmada prekallikreinden kallikrein oluşumunu aktive eder? (Nisan 2002)

A) Aprotinin **B)** Aminokaproik asit
C) Asetilsalisilik asit **D)** Bosentan
E) Hageman faktör

Doğru cevap: E

Detaylı bilgi için aşağıdaki şekili inceleyiniz.

Aprotinin; kallikrein inhibitörüdür.

Aminokaproik asit; antifibrinolitik ilaçtır.

Asetilsalisilik asit; bir NSAİİ'dir.

Bosentan; endotelin reseptör antagonistidir.

"Kallikrein-Kinin Sistemi" başlıklı şekile bakınız.

4. Bradikininin parçalanmasını inhibe eden aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan-95)

A) Aprotinin **B)** Simetidin
C) Saralazin **D)** Enalapril
E) Digoksin

Doğru cevap: D

Kinin peptidlerin yıkılmasından sorumlu olan enzim anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) bir diğer adı ile kininaz II'dir. ACE inhibitörleri kinin peptidlerin yıkılmasını önler. Seçeneklerdeki tek ACE inhibitörü; enalapril'dir.

Simetidin; histamin H2 reseptör blokörüdür.

Saralazin; anjiotensin reseptör blokörüdür.

Digoksin; dijital türevi pozitif inotropik ilaçtır.

5. Herediter anjiyoödem tedavisinde subkutan uygulanan ve bradikinin B_2 reseptör antagonisti olan ilaç aşağıdakilerden hangisidir? (Şubat 2018 Orijinal)

A) Nesiritid **B)** İkatibant
C) Konivaptan **D)** Riosiguat
E) Aprepitant

Doğru cevap: B

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Yüz, boyun, ekstremitelerde tekrarlayan şişlik ve solunum güçlüğü yakınmaları tanımlayan 28 yaşındaki bir erkek hastaya herediter anjioödem tanısı konulmuştur. Bu hastanın tedavisinde bradikinin B_2 reseptör antagonisti olan ilaç kullanılmasına karar verilmiştir.

Aşağıdakilerden hangisi en doğru seçim olacaktır? (Şubat 2018 BENZERİ)

A) Riosiguat B) İkadibant
C) Aprepitant D) Nesiritid
E) Konivaptan

Doğru cevap: B

Otakoidler başlığı altında sorulmuş klasik bir "ilaç adı-etki mekanizması-endikasyon" üçlüsü sorusudur. Seçeneklerde yer alan ilaçlardan riosiguat dışında hepsi, aynı formatta TUS'da sorulmuştur. Riosiguatın da yeni bir soru olarak akılda tutulmalıdır!.

Riosiguat solubl guanilat siklaz aktivatörüdür. Pulmoner arter hipertansiyonu ve kronik tromboembolik pulmoner hipertansiyonda kullanılır.

Aprepitant kusma tedavisinde kullanılan Substans P NK1 antagonistidir.

Nesiritid vazodilatasyon ve natriürez etkisi olan BNP (beyin natriüretik peptid) analoğudur. Kalp yetmezliğinde kullanılır.

Konivaptan non selektif vazopressin antagonistidir. Uygunsuz ADH sekresyonu tedavisinde kullanılır.

6. Güçlü vazokonstriktör etkisi olan madde; aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan-94)

A) Histamin **B)** Bradikinin
C) Endotelin **D)** Nitrik oksit
E) Prostasiklin

Doğru cevap: C

Güçlü vazokonstriktör olan maddeler endotelin, ürotensin, anjiyotensin ve serotonindir.

"Vasküler Düz Kas Regülasyonu" başlıklı şekile bakınız.

Etki kalıbına göre otakodilerin sınıflaması

Damarlarda gevşeme & Düz kaslarda kasılma yapanlar	Damarlarda gevşeme & Düz kaslarda gevşeme yapanlar	Damarlarda kasılma & Düz kaslarda kasılma yapanlar
• Histamin • PAF	• Nitrik oksit • CGRP	• Serotonin • Anjiotensin II • Endotelin • Ürotensin

7. Aşağıdakilerden hangisi kuvvetli vazokonstriksiyon oluşturur? (Nisan-96)

A) Prostoglandin E_2 **B)** Anjiyotensin II
C) Histamin **D)** Bradikinin
E) Atriyal natriüretik faktör

Doğru cevap: B

Anjiyotensin bilinen en güçlü vazokonstriktörlerden biridir. Özellikle prekapiller sfinkter ve arteriyollerde vazokonstriksiyon yapmak suretiyle kan basıncını arttırırlar.

Diğer seçeneklerdeki otakoidler vazodilatasyona neden olurlar. Detaylı bilgi için bir önceki sorunun açıklamasını inceleyiniz.

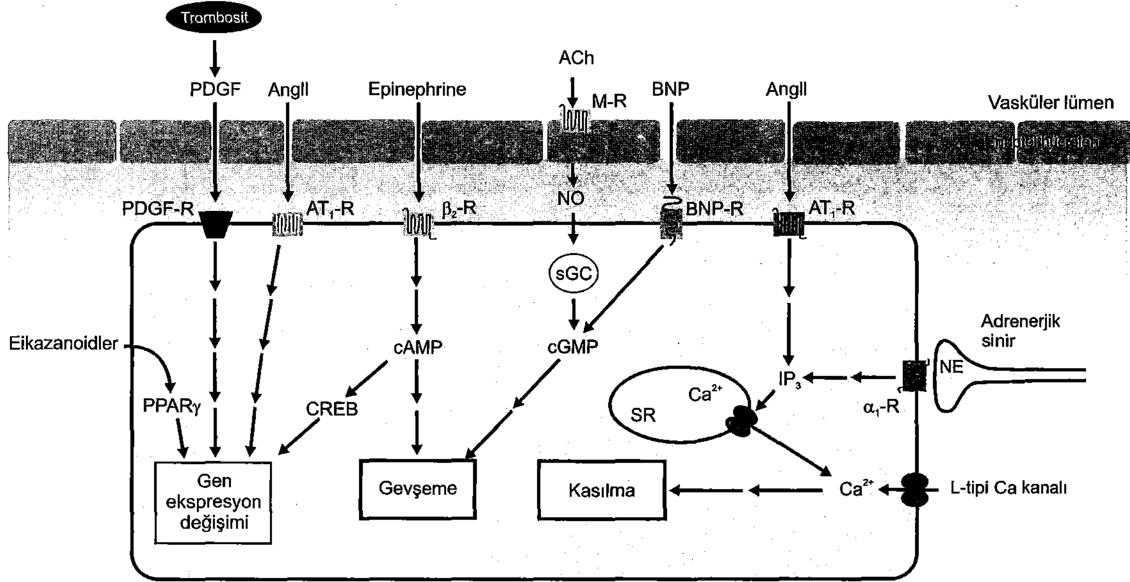
8. Santralde dipsojenik (su içmeyi arttıran) etkiye sahip olan madde; aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan-95)

A) Bradikinin **B)** Anjiyotensin II
C) Aldosteron **D)** Prostaglandin E
E) PAF

Doğru cevap: B

Seçenekler içinde dipsojenik etkisi en belirgin olan; anjiotensin II'dir.

"Anjiotensin II'nin Etkileri" başlıklı şekile bakınız.



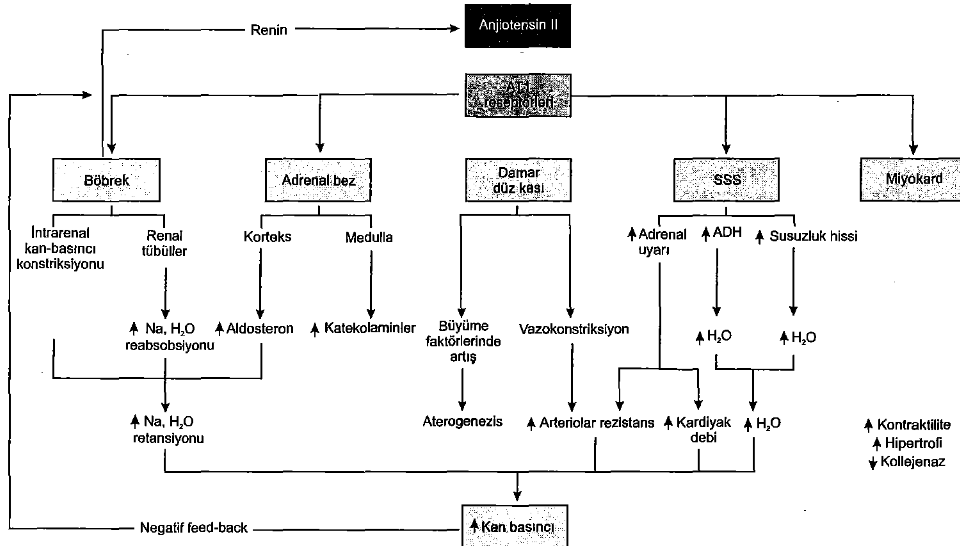
PDGF: Platelet derivated growth factor, AngII: Anjiotensin II, ACh: Asetilkolin, M-R: Muskarinik reseptör, BNP: Beyin natriüretik peptid, NO: Nitrik oksit, AT_1-R: Anjiotensin-1 reseptörü, NE: Norepinefrin, Ca^{2+}: Kalsiyum, sGC: Solubl guanilil siklaz, CREB: cAMP response element binding protein, PPAR: Peroxisome proliferator-activated receptor

Vasküler Düz Kas Regülasyonu

☑ Kan basıncını arttıran birçok mekanizma işletilir

☑ Beyinde susama merkezini uyarır. Arteriollerde vazokonstriksiyon gerçekleştirir. Aldosteron salınımını arttırır. Proksimal tübülden sodyum ve su reabsorbsiyonu arttırır. Sempatik sistemi aktive eder, katekolamin salınımını arttırır. ADH ve ACTH salınımını arttırır. Anjogenezisi uyarır.

AT1: Anjiotensin AT_1 reseptörü, SSS: Santral sinir sistemi, ADH: Antidiüretik hormon, H_2O: Su, Na^+: Sodyum, GFR: Glomerüler filtrasyon, ACTH: Adrenokortikotropik hormon



Anjiotensin II'nin Etkileri

Anjiyotensin II'nin etkileri

- Dipsojenik etki (su içme isteği)
- Vazokonstriktördür.
- Aldosteron sekresyonu uyarır.
- Kalpte (+) inotrop ve (+) kronotrop etki
- Adrenal medullada katekolamin sentezini uyarır.
- Sempatik stimülasyona neden olur.
- ACTH ve ADH sekresyonu arttırır.
- Oksitosin salınımını uyarır.
- Endotel ve miyokart üzerine mitojenik etkisi vardır.
- Böbrekte afferent arteriyolde vazokonstrüksiyon ve glomerüler filtrasyonda azalma
- Renin düzeyini azaltırlar.

9. Aşağıdakilerden hangisi; akciğerlerde aktif formuna dönüşür? (Eylül-95)

A) Serotonin
B) Asetilkolin
C) Noradrenalin
D) Bradikinin
E) Anjiyotensin I

Doğru cevap: E

ACE enzimi en fazla akciğer endotelinde bulunur. Anjiyotensin I, büyük kısmı akciğerlerde bulunan anjiyotensin dönüştürücü enzim (kininaz II) ile anjiyotensin II'ye çevrilir.

10. Nitrik oksit aşağıdakilerden hangisinden sentezlenir? (Nisan-94)

A) Alanin
B) Glisin
C) Histidin
D) Triptofan
E) L-arginin

Doğru cevap: E

Nitrik oksit (NO); endotel hücrelerinde doğal olarak L-argininden L-sitrulin sentezlenirken açığa çıkar. NO damar düz kaslarında solubl guanilat siklaz enzimini aktive eder ve bu şekilde oluşan cGMP aracılığı ile düz kas hücrelerini gevşetir.

NİTRİK OKSİT (NO)

Sentezlendiği Reaksiyon

- L-Arginin L-Sitrülin dönüşümü sırasında bir yan ürün olarak açığa çıkar
- Enzim: NO sentetaz (NOS)

NO Sentaz Çeşitleri

- **NOS-1 (= Nöronal NOS, nNOS)**
  - Bulunduğu yer: Nöronlar
  - Nörotransmitter olan NO'yu üretir
  - 12. kromozomla ilişkilidir
- **NOS-2 (= İndüklenebilen NOS, iNOS)**
  - Fonksiyon: İndüklenebilir reaksiyonlar
  - Kalsiyum regülasyonunda rolü yoktur
  - 17. kromozomla ilişkilidir
  - Steroidlerle inhibe olur, interferon-gama ile aktive olur
  - Sitotoksik etki ile invaziv patojenlere karşı koruma sağlar (sitotoksik etki)
- **NOS-3 (= Endotelyal NOS, eNOS)**
  - Bulunduğu yer: Endotel hücresi
  - Vazodilatasyon ve antiagregan etki oluşturan NO'yu üretir.
  - Vasküler sistemde sitoproteksiyon oluşturur
  - Kalsiyum-kalmodulin ile uyarılır

11. Nitrik oksidin öncül maddesi aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan-99)

A) Fenilalanin
B) Alanin
C) Triptofan
D) İzolösin
E) L-arginin

Doğru cevap: E

Nitrik oksit; L-argininden sentezlenir. Detaylı bilgi için bir önceki sorunun açıklamasını inceleyiniz.

12. iNOS (NOS-2) enzimi ile ilgili; aşağıdaki ifadelerden hangisi doğrudur? (Nisan 2007)

A) Nöronlarda bulunur.
B) 12. kromozom ile ilişkilidir.
C) Endotoksin ile indüklenir.
D) Kalsiyuma bağımlıdır.
E) Düz kas hücrelerinde bulunmaz.

Doğru cevap: C

"NOS izoformlarının özellikleri" başlıklı tabloya bakınız.

13. Nitrik oksit hücrede temel etkisini aşağıdakilerden hangisine bağlanarak gösterir? (Eylül 2002)

A) L-argininde bulunan quanidino azotu
B) L-sitrülinde bulunan karboksil terminali
C) Nitrik oksit sentaz-G proteini bağlantı bölgesi
D) cAMP molekülleri
E) Çözünür guanilat siklaz enzimindeki hem demirine bağlanarak etki gösterir.

Doğru cevap: E

NO; direkt solubl guanilil siklazı uyarır. cGMP üzerinden gevşetici etkiler oluşturur.

Nitrik oksitin (NO) etki mekanizması

- NO, solubl guanilil siklaz enzimindeki hem demirine bağlanır ve bu enzimi aktive eder. cGMP artışı, protein kinaz G'yi aktive eder.
- Protein kinaz G kalsiyum kanallarını ve kontraksiyonu inhibe eder: Vazodilatasyon gelişir

Nitrik Oksitid Vücutaki Etkileri

- Ereksiyon oluşumunda görevlidir
- Antiagregan etkilidir
- İnflamatuar etkilidir (iNOS)
- Mide boşalmasında rolü vardır
- Sitotoksik etkilidir: Yabancıya (bakteriye, tümör hücrelerine) karşı
- Sitoprotektif etkilidir: Damar endotelinde koruma oluşturur.

14. Guanilat siklazı aktive eden madde; aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül-94)

A) Forskolin
B) Dopamin
C) Nitrik oksit
D) Adrenalin
E) Asetilkolin

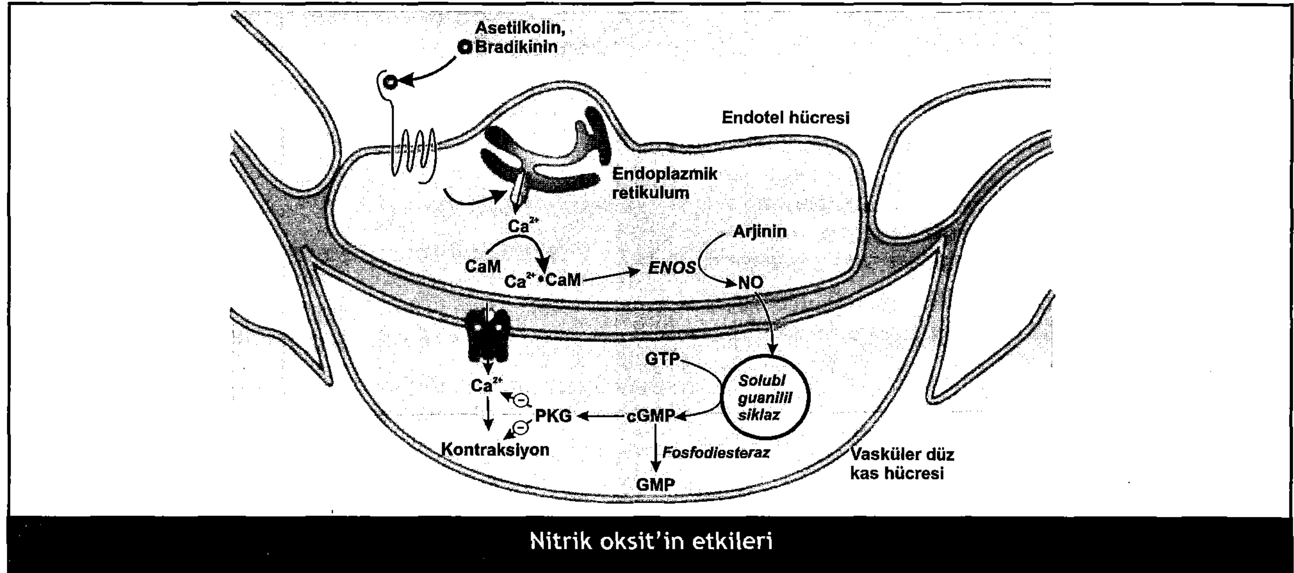
Doğru cevap: C

Nitrik oksit (NO); soluble guanilat siklazı aktive ederek cGMP aracılığıyla düz kasları gevşetir. Burada ikinci haberci cGMP'dir.

"Nitrik oksit'in etkileri" başlıklı şekile bakınız.

Otakoidler

NOS izoformlarının özellikleri			
	NOS-1	NOS-2	NOS-3
• Diğer adları	• Nöronal NOS, bNOS, cNOS, nNOS	• İndüklenebilir NOS, iNOS, mNOS	• Endotelyal NOS, eNOS
• Dokular	• Nöronlar, epitel hücreleri	• Makrofajlar, düz kas hücreleri	• Endotel hücreleri
• Ekspresyonu	• Yapısal	• İndüklenir	• Yapısal
• Ca^{2+} bağımlılığı	• Var	• Yok	• Var
• Kromozom	• 12	• 17	• 7
• İnhibitörleri	• L-NAMEL-NMMA7-NitroindazolS-metiltiyositrulin	• L-NAMEL-NMMA	• L-NAMEL-NMMA



Nitrik oksit'in etkileri

15. **Nitrik oksitin vazodilatatör etkisinin oluşmasında rolü olan ikinci habercisi; aşağıdakilerden hangisidir?** (Nisan-99)

A) İnozitol trifosfat
B) cAMP
C) cGMP
D) Triaçil gliserol
E) Kalsiyum

Doğru cevap: C

Nitrik oksit; cGMP aracılığı ile protein kinaz G'yi aktive eder. Damar düz kaslarının gevşemesi ile vazodilatatör etki ortaya çıkar.

16. **Aşağıdakilerden hangisi <u>selektif</u> endotelin ET_A reseptör antagonistidir?** (Eylül 2012)

A) Ambrisentan
B) Relcovaptan
C) Fosforamidon
D) Aprepitant
E) Bosentan

Doğru cevap: A

Bosentan; nonselektif endotelin reseptör antagonistidir. Ambrisentan ve sitaksentan ise; endotelin ETA selektif blokörüdür.

Relcovaptan; non-peptit yapıda ADH reseptör blokörüdür. V1a reseptörlerine selektiftir.

Fosforamidon, endotelin dönüştürücü enzim inhibitörüdür.

Aprepitant, substans P'nin NK1 (nörokinin) reseptörünün blokörüdür. Antiemetik olarak kullanılmaktadır.

ENDOTELİN RESEPTÖR BLOKÖRLERİ

- **Nonselektif** ET antagonisti: Bosentan (Hepatotoksik etkilidir), Masitentan
  - o Masitentan'ın pulmoner arter selektivitesi fazladır.
- **ET_A selektif** antagonisti: Sitaksentan, Ambrisentan
- **Endikasyonları**: Pulmoner arterial hipertansiyon Hipertansiyon, Subarakinoid hemoraji, Kronik böbrek yetmezliği
- Teratojen oldukları için gebelerde kontrendikedir.

PULMONER HİPERTANSİYON TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR

- **Magnezyum sülfat**
- **Nonselektif alfa reseptör blokörü:** Tolazolin
- **Nitrik oksit açığa çıkaranlar:** Nitrogliserin, Nitroprussid
- **Beta2 reseptör agonisti:** İsoproterenol
- **Fosfodiesteraz V inhibitörleri:** Sildenafil, Tadalafil, Vardenafil
- **Prostoglandin I2 analogları:** Prostosiklin, Epoprestenol, İloprost, Treprostinil
- **Prostoglandin I2 reseptör agonisti:** Seleksipag
- **Endotelin reseptör antagonistleri:** Bosentan, Masitentan, Sitaksentan, Ambrisentan
- İnhalasyonel **nitrik oksit**
- **Guanilat siklaz stimülatörü:** Riociguat
- **Rho kinaz inhibtörü:** Fasudil

17. Aşağıdakilerden hangisi; anjiyotensin II'nin vücuttaki etkilerinden biri değildir? (Eylül 2007)

A) Büyüme faktörleri üretiminin artması
B) Proto-onkojen ekspresyonunun artması
C) Renal sempatik tonusun artması
D) Noradrenalin geri alımının artması
E) Adrenal medulladan katekolaminlerin salıverilmesi

Doğru cevap: D

Anjiotensin-II'nin özellikle AT_1 reseptörleri aracılığıyla sempatik sistemi stimüle eder. Basit düşünürsek, sempatik stimülasyona yol açan bir madde noradrenalin reuptake'ini arttırmaz, aksine azaltır. Anjiotensin aynı zamanda noradrenalin salınımınıda artırır.

18. Aşağıdakilerden hangisi atriyal natriüretik peptid etkisidir? (Eylül-95)

A) Glomerüler filtrasyon hızının artması
B) Vazopressin sekresyonunun artması
C) Aldosteron sekresyonunun artması
D) Renin sekresyonunun artması
E) Glomerüler filtrasyon hızının azalması

Doğru cevap: A

Atriyal natriüretik peptid atriyumdaki endokrin hücrelerden salınır. Etkisini renin, anjiyotensin ve aldosteronu inhibe ederek yapar. Böylece glomerüler filtrasyon hızını arttırarak su ve tuz atılımını sağlar.

ATRİAL NATRİÜRETİK PEPTİD (ANP)

Sentez yeri: Sağ atrium

- Sağ atriumun gerilmesi ile salınımı artar

Vücuttaki Etkisi: Böbrekte natriürezisi arttırır

- Analoğu (Karperitid): Kalp yetmezliği tedavisinde kullanılır

ANP'nin Etki Mekanizması

- Peptid (= hidrofilik) yapıda olduğu için reseptörü hücre membranında bulunur
- Membrandaki guanilil siklazın enziminin uyarılması ile cGMP miktarını arttırır

ANP'yi yıkan enzim: Vazopeptidaz

- Vazopeptidaz inhibitörleri: Omapatrilat, Sampatrilat, Fosidotrilat

BEYİN NATRİÜRETİK PEPTİD (BNP)

Sentez yeri: Sol ventriküldür. Sol ventrikül duvarının gerilmesi ile salınımı artar

Vücuttaki Etkisi: Böbreklerde natriürezis oluşturur

Diğer Otakoidler İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Anjiotensin II'nin etkileri...** Beyinde susama merkezini uyarır, arteriollerde vazokonstriksiyon gerçekleştirir, aldosteron salınımını arttırır, ADH ve ACTH salınımını arttırır, proksimal tübülden sodyum ve su reabsorbsiyonu arttırır, sempatik sistemi aktive eder, katekolamin salınımını arttırır, re uptakeini azaltır, anjogenezisi uyarır.
2. **Arteriyollerde vazodilatasyon yapan, ven ve venüllerde ise vazokonstriksiyon yapan...** Bradikinin, Substance P
3. **Endotelin özellikle pulmoner arteri, ürotensin ise özellikle renal arteri kasar.**
4. **Pulmoner damarlara daha selektif olan nonselektif endotelin reseptör antagonisti...** Macitentan
5. **Herediter anjioödem tedavisindeparenteral yolla kullanılan, kallikrein enzim inhibitörü...** Ecallantid
6. **Herediter anjioödem tedavisinde kullanılan bradikinin reseptör antagonistleri...** İkatibant ve deltibant
7. **Diğerlerinden farklı olarak yavaş salınan otakoid...** Endotelin
8. **Mitojenik etkili otakoidler...** Anjıotensin 2, endotelin, tromboksan A2
9. **Sepsisteki bir hastada aşağıdakilerden hangisinin plazma konsantrasyonundaki artış, vasküler rezistansı artırarak doku oksijenasyonunu bozar...** Endotelin-1
10. **Antimitotik etkili otakoidler...**Nitrik oksit, ANP
11. **Nitrik oksit'in ereksiyon oluşumunda primer rolü olduğu düşünülmektedir.**
12. **Bradikinin prostoglandin sentezini arttırır.**
13. **En güçlü ağrı oluşturan madde...** Bradikinin
14. **Ağrıyı periferden santrale ileten...** Substance P
15. **En güçlü endejen ülserojenik madde...** PAF
16. **Vazodilatasyon oluşturmasına rağmen pulmoner damarları kasanlar...** PAF (trombosit aktive edici faktör) ve PGD2
17. **Vazodilatasyon yapmasına rağmen trombositlerden agregasyon oluşturan otakoidler...** PAF ve düşük doz PGE2
18. **Nörotensin, gastrik asid ve pepsin salınımını azaltır.**
19. **Nörotensin antagonisti...** Mecliternant
20. **En güçlü vazokonstriktör...** Ürotensin
21. **En güçlü vazodilatör...** cGRP (kalsitonin gen ilişkili peptid)
22. **cGRP antagonisti migren ilacı...** Olcegepant, telcegepant
23. **Diyabete bağlı renal yetmezlik tedavisinde kullanılan ürotensin antagonisti ilaç...** Palosuran
24. **Guanilat siklaz stimülatörü pulmoner hipertansiyon ilacı...** Riociguat
25. **VIP azlığı akalazyaya, cGRP fazlalığı migrene neden olur.**
26. **Leptin, insülin salgısını azaltır.**
27. **Solunum havasında NO artışı astım tanısı için önemlidir.**

Otakoidler

EİKOZANOİDLER

1. **Hücre membranındaki araşidonik asitten serbest radikallerin etkisiyle ve non-enzimatik mekanizmayla oluşan ürün grubu aşağıdakilerden hangisidir?** (Nisan 2016 Orijinal)

   A) Lipoksinler
   B) Hepoksilinler
   C) İzoprostanlar
   D) Lökotrienler
   E) Prostaglandinler

Doğru cevap: C

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Araşidonik asitten N-açil hidrolaz enzimi ile üretilen madde aşağıdakilerden hangisidir?** (Nisan 2016 BENZERİ)
>
> A) İzoprostanlar
> B) Anandamid
> C) Lipoksinler
> D) Epoksit
> E) Tromboksan A2
>
> ***Doğru cevap: B***

Araşidonik asid ürünleri arasında non-enzimatik mekanizmayla oluşan bir ürün sorgulanmıştır. İzoprostanlar, araşidonik asitten non-enzimatik mekanizmayla oluşur.

Araşidonik asidden enzimatik ve enzimatik olmayan yollarla birçok ürün oluşur. Bu ürünler aşağıda derlenmiştir.

Araşidonik Asit Metabolizma Yolları

Beş yol ile metabolize olabilir. Ana metabolizma yolları ise COX ve LO yoludur.

1. **Siklooksijenaz Yolundan (COX)**
   Üretilen metabolitler: **Prostoglandinler,** Tromboksan A2

2. **Lipooksijenaz Yolu (LO)**
   Üretilen metabolitler: **Lökotrienler, Lipoksinler, Hepoksilinler**

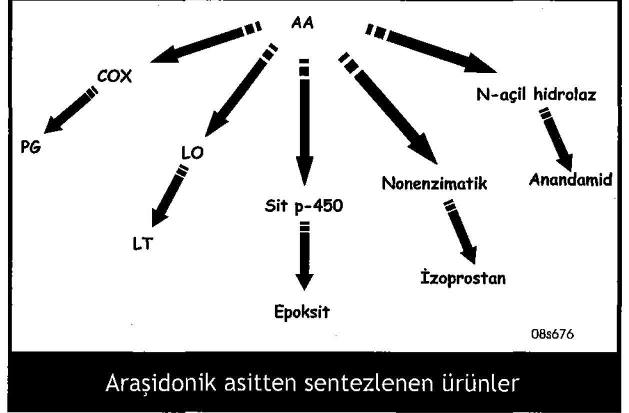
3. **Mikrozomal Yol (Sitokrom P450)**
   Üretilenmetabolitler:Epoksitler(Epoeicosopentatenik asit)

4. **Nonenzimatik Yol (in vivo)**
   Üretilen metabolitler: **İzoprostanlar,** İzotromboksanlar, İzolevuglandinler

   Bu metabolitlerin plazma düzeyi vücuttaki oksidatif stres düzeyinin göstergesidir. İzoprostan ayrıca hepatorenal sendrom patofizyolojisinde önemlidir.

5. **N-açil Hidrolaz** (Anandamid= Arakidoniletanolamid üretilir)

   Esrar reseptörlerinin endojen ligandıdır, lipid yapıdadır



Araşidonik asitten sentezlenen ürünler

2. **Araşidonik asitten sitokrom p450 enziminin etkisi sonucu oluşan son ürün aşağıdakilerden hangisidir?** (Nisan-98)

   A) Anandamid **B)** Prostoglandin H_2
   C) Prostoglandin F_{2a} **D)** Tromboksan A_2
   E) Epoksit

Doğru cevap: E

Detaylı bilgi için; bir önceki sorunun açıklamasını inceleyiniz.

3. **Aşağıdaki prostanoid reseptörlerinden hangisi G_s proteini ile proteini ile kenetlenen reseptörlerden biri <u>değildir</u>?** (Nisan 2016 Orijinal)

   A) Tromboksan A_2
   B) Prostaglandin I_2
   C) Prostaglandin E_2 tip 2
   D) Prostaglandin D_2 tip 1
   E) Prostaglandin E_2 tip 4

Doğru cevap: A

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Aşağıdaki araşidonik asit ürünlerine ait reseptör eşleştirmelerinden hangisi <u>yanlıştır</u>?** (Nisan 2016 BENZERİ)
>
> A) Tromboksan A_2, TPalfa reseptörü – İyon kanalı ile kenetli reseptör
> B) Prostaglandin I_2, IP reseptörü – Gs protein ile kenetli
> C) Prostaglandin E_2, EP2 reseptörü – Gs protein ile kenetli
> D) LTD4, sisLT1 reseptörü - Gq protein ile kenetli
> E) Prostaglandin D_2, DP2 reseptörü – Gi protein ile kenetli
>
> ***Doğru cevap: A***

Tromboksan A_2 reseptörü Gq ve Gi ile kenetlenmektedir. Tromboksan A_2; agregan ve vazokonstriktif etkilerini Gq ile kenetli reseptörü aracılığı ile oluşturur.

PG Reseptörleri:

- Bütün PG reseptörleri G tipi reseptörlerdir.
- Reseptörlerin isimleri PG'lerin adlarının sonuna P eklenerek elde edilir.
- EP_2 EP_4, IP ve DP_1 reseptörleri düz kasları gevşetir ve hücre içi c AMP seviyelerinde artış oluştururlar.
- EP_1, FP ve TP düz kasları kasarlar ve hücre içi sitozolik kalsiyum seviyelerinde artış oluştururlar.

- EP_3 reseptörü hem hücre içi sitozolik kalsiyum seviyelerinde artış oluştur hem de adenilil siklazı baskılar.

Endojen agonist 1° (2°)	Reseptör tipi	G protein
PGD2	DP1	G s
PGD2 (15-dPGJ2)	DP2	Gi
PGE2 (PGI2)	EP1	G q
PGE2	EP2	G s
PGE2	EP3	Gi/Gs/Gq
PGE2	EP4	G s
$PGF_{2\alpha}$ (İzoprostan)	$FP_{A,B}$	G q
PGI2 (PGE2)	IP	G s
TxA2 (İzoprostan)	$TP_{\alpha,\beta}$	G q, Gi
LTB4	BLT1	Gi
LTB4	BLT2	Gq, Gi, Gz
LTD4 (LTC4/ LTE4)	SisLT1	Gq
LTC4 / LTD4 (LTE4)	SisLT2	Gq

4. Obstetride <u>kullanılmayan</u> prostaglandin; aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan-98)

A) Misoprostol
B) Dinoproston
C) Dinoprost
D) Prostasiklin
E) Karboprost

Doğru cevap: D

Prostoglandin türevleri; obstetride genellikle medikal abortus oluştumak için kullanılır. Prostasiklin; gevşetici etkiye sahiptir. Obstetride kullanımı yoktur.

5.

I. E_2
II. I_2
III. H_2

Yukarıdaki prostaglandin tiplerinden hangilerinin kimyasal analogları, gebelerde oksitosik etki oluşturmak amacıyla kullanılabilir? (Ağustos 2017 Orijinal)

A) Yalnız I
B) Yalnız III
C) I ve II
D) I ve III
E) II ve III

Doğru cevap: A

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Gebelerde oksitosik etki oluşturmak amacıyla kullanılabilen prostoglandin analogları aşağıdakilerden hangisidir? (Ağustos 2017 BENZERİ)

A) PGI2 – PGH2
B) PGE2 – PGI2
C) PGE1 – PGH2
D) PGF2alfa – PGE1
E) PGF2alfa – PGI2

Doğru cevap: D

Tıbbi düşük (medikal abortus) amacıyla kullanılan farklı etki mekanizmalarına sahip ilaçlar vardır. Bu ilaçların hem adı, hem de mekanizmaları "endikasyon-ilaç adı" yada "endikasyon-etki mekanizması" başlığı altında sorulmaktadır. Bu ilaçların önemli bir grubu prostaglandinlerin kimyasal analoglarıdır ancak her prostaglandin oksitosik değildir. O nedenle bu soruda prostaglandinler arasından bir seçim yapılmalıdır.

Prostaglandinler içinde oksitosik olanlar sadece **E1, E2 ve F2alfa'dır.** PG G ve PG H labil prostoglandinlerdir ve etki göstermeden diğer siklooksijenaz yol ürünlerini oluştururlar. .

Medikal abortus oluşturmak için kullanılan ilaçlar

- PGE_2 analoğu: Dinoproston
- PGE_1 analoğu: Misoprostol
- $PGF_{2\alpha}$ analoğu: Karboprost, dinoprost
- Antiprojestin: Mifepriston
- Oksitosin türevleri: Oksitosin (IV), demoksitosin (oral), karbetosin
- Postkoital kontrasepsiyon: Mifepriston (RU-486) / levonorgestrel
- Anti-mitotik etkili antineoplastik: Metotreksat (özellikle ektopik gebelikte tercih edilir)

6. Aşağıdakilerden hangisi; trombosit agregasyonunu stimüle eder? (Nisan 2000)

A) $PGF_{2\alpha}$
B) PGE_1
C) TXA_2
D) LTE_4
E) LTB_4

Doğru cevap: C

Tromboksanlar; oksijenlenmiş eikosanoidlerdir ve trombositlerde sentezlenirler. PGH2'den tromboksan sentetaz ile oluşturulur. TxA2, trombosit agresyonu ve vazokonstriksiyon yapar.

Prostaglandin I2 trombosit agregasyonunu inhibe eder ve vazodilatasyon yapar.

7. Aşağıdakilerden hangisi misoprostolün özellikle mide üzerindeki sitoprotektif etkisinin mekanizmalarından biri <u>değildir</u>? (Eylül 2013 Orijinal)

A) Mukozal bikarbonat salgısının artması
B) Mukus salgısının artması
C) Mukozadan geçen kan akımının azalması
D) Mukoza epitelinin rejeneratif kapasitesinin arttırılması
E) H^+ geri difüzyonunun azaltılması

Doğru cevap: C

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Aşağıdakilerden hangisi PGE ve PGI (prostasiklin)'nin gastrik etkilerinden biri <u>değildir</u>? (Eylül 2013 BENZERİ)

A) Asit salgısını azaltırlar.
B) Pepsin salgısını azaltırlar.
C) Mukoza epitelinin rejeneratif kapasitesini azaltırlar.
D) Lizozomal enzimleri stabilize ederler.
E) Yüzey aktif fosfolipid oluşumunu stimüle ederler.

Doğru cevap: C

Prostoglandin E1 analoğu misoprostol ve PGI2 midede EP3 reseptörünü (Gi) uyararak, cAMP seviyesini ve buna bağlı asid sekresyonunu baskılarlar. Ayrıca gastrik mukozada kan akımını ve bikarbonat salgılanmasını arttırıp hidrojen geri difüzyonunu azaltarak NSAİ ilaçların oluşturdukları gastrik hasar tedavisinde kullanılırlar.

Prostoglandinlerin mide üzerindeki sitoprotektif etkileri

- **Mide asit ve pepsin salgısını azaltırlar.**
- **Mukus ve HCO3 salgısını arttırırlar.**
- **Mukozal kan akımını arttırırlar.**
- Lizozomal enzimleri stabilize ederler.
- Yüzey aktif fosfolipid oluşumunu stimüle ederler.
- Mukoza epitelinin rejeneratif kapasitesini artırırlar.
- H^+ geri difüzyonunu azaltırlar.

8. Aşağıdakilerden hangisi; tromboksan sentetazı inhibe eder? (Nisan 2002)

A) Glukokortikoidler
B) Asetil salisilik asit
C) Dazoksiben
D) Tranilsipromin
E) Heparin

Doğru cevap: C

Tromboksan sentetaz inhibitörleri dazoksiben, anagrelid, trifenagrel, niktindoldür. Siklooksigenaz enzimini inhibe eden ilaçlara göre üstünlükleri prostasiklin sentezini inhibe etmemeleridir.

Heparin antitrombin-III inhibitörü antikoagülandır.

Tranilsipromin nonselektif MAO inhibitörüdür.

Asetil salisilik asit bir NSAİİ'dir

9. Aşağıdakilerden hangisi nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların neden olduğu peptik ülserin önlenmesinde kullanılan bir PGE_1 analoğudur? (Ağustos 2017 Orijinal)

A) Mizoprostol
B) Epoprostenol
C) İloprost
D) Dinoproston
E) Alprostadil

Doğru cevap: A

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Aşağıda verilen prostaglandin analoğu ve endikasyon eşleştirmelerinden hangisi doğrudur? (Ağustos 2017 BENZERİ)

A) Mizoprostol - Peptik ülser
B) İlioprost - Glokom
C) Treprostinil – Postpartum kanama
D) Dinoproston - Patent duktus arteriozusun sürdürülmesi
E) Alprostadil – Tıbbi düşük oluştumak için

Doğru cevap: A

Farklı prostoglandin analogları tamamen farklı endikasyonlarda kullanıldıkları için, yine "endikasyon-ilaç adı-farmakodinami" formatında bir soru olarak kabul edebiliriz. Daha önce TUS' da benzerleri birçok kez sorulmuştur.

Mizoprostol, özellikle nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların neden olduğu peptik ülser tedavisinde kullanılan PGE_1 analoğudur. Abortus oluşturmak için de kullanılır.

Epoprostenol, İloprost ve Treprostinil, PGI2 (prostasiklin) analoğudur ve pulmoner hipertansiyonda kullanılır. Ayrıca ekstrakorporal dolaşıma alınmış olan kanın pıhtılaşmasını önlemek ve trombosit kaybını azaltmak için kullanılır.

Glokomda PGF2alfa türevleri olan latanoprost, bimatoprost, travoprost, tafluprost, unoproston kullanılır

Alprostadil, patent duktus arteriozusun sürdürülmesi için kullanılan PGE_1 analoğudur. Ayrıca erektil impotans tedavisinde de kullanılabilir.

Karboprost, Dinoprost, PGF2alfa analoğudur ve abortus oluşturmak için ve postpartum kanama tedavisinde kullanılır.

Dinoproston, PGE2 analoğudur. Tıbbi abortus, serviksin olgunlaştırılması, doğum indüksiyonu ve diğer obstetrik amaçlarla kullanılır.

10. Aşağıdakilerden hangisi, hemodiyaliz sırasında kanın pıhtılaşmasını önlemek ve pulmoner arteriyel hipertansiyonda kan basıncını düşürmek amacıyla kullanılır? (Ağustos 2017 Orijinal)

A) Alprostadil
B) Epoprostenol
C) Latanoprost
D) Dinoproston
E) Karboprost

Doğru cevap: B

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Aşağıdakilerden hangisi PGI2 (prostasiklin) analoğu olan epoprostenolün endikasyonlarından biridir? (Ağustos 2017 BENZERİ)

A) Tıbbi düşük
B) Pulmoner hipertansiyon
C) Glokom
D) Patent duktus arteriozusun sürdürülmesi
E) Empotans

Doğru cevap: B

Prostaglandin analogları için en sık soru tarzı olan bir "endikasyon-ilaç adı" sorusudur. Prostaglandin analogları ile ilgili olarak çıkabilecek diğer soru başlıkları farmakodinamileri ve reseptörleri de olabilir.

Pulmoner hipertansiyon için prostaglandin I2 analogları olan epoprestenol, iloprost veya treprostinil kullanılabilir. Ayrıca epoprostenol vazodilatatör ve antiagregan etki için kullanılır. Ekstrakorporal dolaşıma alınmış olan kanın pıhtılaşmasını önlemek ve trombosit kaybını azaltmak için kullanılır. Hemodiyaliz sırasında kanın pıhtılaşmasını önler.

Tıbbi düşük için PGE'ler, PGF'ler ve bunların analogları kullanılır. PGE_2 analoğu dinoroston, PGE_1 analoğu mizoprostol, PGF2alfa analoğu karboprost ve dinoprost bu amaçla kullanılabilir.

Glokomda PGF2alfa türevleri olan latanoprost, bimatoprost, travoprost, tafluprost, unoproston kullanılır

Patent duktus arteriozusun sürdürülmesi için PGE_1 analoğu olan alprostadil kullanılır.

Empotans tedavisinde PGE_1 analoğu olan alprostatil kullanılır. Ancak impotans tedavisinde öncelikle PDE5 inhibitörleri (sildenafil gibi) tercih edilir.

11. Aşağıdaki prostaglandin türevlerinden hangisi; açık açılı glokom tedavisinde kullanılır? (Eylül 2007)

A) Latanoprost
B) Karboprost
C) Epoprostenol
D) Alprostadil
E) Misoprostol

Doğru cevap: A

Latanoprost, glokom tedavisinde kullanılan $PGF_{2\alpha}$ analoğudur. Hipermelanozis ve kirpiklerde uzama önemli yan etkisidir. Glokom tedavisinde kullanılan diğer prostoglandin F_{2a} analogları, travoprost, bimatoprost, tafluprost ve unoprostondur.

12. Prostaglandin $F2_\alpha$ analogları hangi hastalıkta kullanılabilir? (Aralık 2010)

A) Glokom
B) Peptik ülser
C) Pulmoner hipertansiyon
D) Astım
E) İmpotans

Doğru cevap: A

Detaylı bilgi için; bir önceki sorunun açıklamasını inceleyiniz.

13. Glokom tedavisinde kullanılan aşağıdaki ilaçlardan hangisi yan etki olarak iriste ve kirpiklerde kahverengi pigmentasyona yol açar? (Eylül 2013 Orijinal)

A) Kolinerjik agonistler
B) Karbonik anhidraz inhiböterleri
C) Beta adrenarjik antagonistler
D) Prostoglandin analogları
E) Alfa adrenarjik agonistler

Doğru cevap: D

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Aşağdaki antiglokomatöz ilaç ve yan etki eşleştirmelerinden hangisi doğrudur? (Eylül 2013 BENZERİ)

A) Kolinerjik agonistler - Midriyazis
B) Karbonik anhidraz inhibitörleri - Metabolik alkaloz
C) Beta adrenerjik antagonistler - Bronkodilatasyon
D) Prostoglandin F_{2a} analogları - İris ve kirpikte kahverengi pigmentasyon
E) $Alfa_2$ adrenerjik agonistler - Hipertansiyon

Doğru cevap: D

Glokom ilaçlarıyla ilgili kolay sayılabilecek bir soru.

Glokom tedavisinde kullanılan prostaglandin F2 alfa analoğu ilaçlar olan latanaprost, bimatoprost, travaprost, tafluprost ve unoproston' un klinik kullanımı sırasında gözlerde ve kirpiklerde renk değişikliği, dolgunluk ve hacim artışı gözlenir. Ayrıca iris de kahverengi pigmentasyonda oluşur.

Kolinerjik agonistler (pilokarpin, karbakol); miyozise neden olur.

Karbonik anhidraz inhibitörleri (asetazolamid); metabolik asidoz yapar.

Beta adrenerjik antagonistler (timolol); bronkokonstriksiyona neden olur.

$Alfa_2$ adrenerjik agonistler (brimonidin, apraklonidin); hipotansiyon yapar.

14. Konjenital kalp hastalıklarının bazı tiplerinde, düzeltici cerrahi uygulamaya kadar geçen sürede yenidoğanın duktus arteriozus açıklığının sürdürülmesi istenmektedir.

Bu amaçla kullanılan prostaglandin analoğu aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül 2015 Orijinal)

A) İloprost
B) Alprostadil
C) Dinoproston
D) Karboprost
E) Epoprostenol

Doğru cevap B

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Aşağıdaki prostoglandin analoğu ilaç – endikasyon eşleştirmelerinden hangisi <u>yanlıştır</u>? (Eylül 2015 BENZERİ)

A) Mizoprostol – Peptik ülser
B) Latanoprost - Glokom
C) Alprostadil – Patent duktus arteriyozus
D) Karboprost – Postpartum kanama
E) Epoprostenol – Pulmoner hipertansiyon

Doğru cevap: C

Prostoglandin preparatlarının çok iyi bilinen kullanım endikasyonlarından biri sorgulanmıştır.

Alprostadil: PGE1 analoğudur. Duktus arteriyozusu açık tutmak için ve korpus kavernosuma enjekte edilerek ereksiyon oluşturmak amacıyla kullanılabilir.

Ayrıntılı bilgi için daha önceki soruların açıklamalarına bakınız...

15. Mide mukus sekresyonunu artıran, asit ve pepsin salgısını azaltan eikosanoit aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül 2011)

A) PGI2
B) $PGF_{2\alpha}$
C) TxA_2
D) TxB_2
E) LTA_4

Doğru cevap: A

Prostaglandinlerden, PGE ve PGI2'nin gastrointestinal sistemde belirgin hücre koruyucu etkileri bulunmaktadır. Bu koruyucu etkiye sitoprotektif etki denilmektedir. Bu ilaçlar mideden asit ve pepsin salınımını azaltarak; mide mukozasını korumaktadırlar.

16. **Bronşlarda sentezlenen ve bronkodilatatör etkisi <u>en belirgin</u> olan prostaglandin; aşağıdakilerden hangisidir?** (Nisan-95)

A) Prostoglandin E_2
B) Prostoglandin $F_{2\alpha}$
C) Tromboksan A_2
D) Lökotrien C_4
E) Lökotrien D_4

Doğru cevap: A

EİKOZANOİDLERİN ETKİLERİ

Trombositlere Etkileri

- Agregasyona eğilim oluşturanlar: TxA_2, PGE_2
  - o Ancak yüksek konsantrasyonda PGE_2'nin antiagregan olduğu gösterilmiştir.
- Antiagregan etkililer: PGI_2, PGD_2
  - o Ancak hayvan deneylerinde PGD_2'nin tromboza neden olduğunu gösterilmiştir.

Vasküler Tonüse Etkileri

- Vazodilatasyon yapanlar: PGI_2, PGE_2
  - o PGE_2'nin bu etkisi renal kan akımını arttırmada ve gebelikte fetusta duktus arteriozusu açık tutmada önemlidir
- Vazokonstriksiyon yapanlar: TxA_2
  - o İnflamatuar damar hastalıklarında TxA_2'nin azalması aterogenezis yavaşlatır
- Ateroprotektif olan, vasküler proliferasyonu ve remodeling'i sınırlayan: PGI_2

Akciğerlerdeki Etkileri

- Bronkodilatasyon yapanlar: PGE_2
- Bronkokonstriksiyon yapanlar: PGF_{2a}, TxA_2, PGD_2, LTD_4

Böbreklerdeki Etkileri

- Böbrek kan akımını arttıran ve tuz ekstraksiyonuna neden olan: PGI_2'dir & PGE2
  - o Bu nedenle prostoglandin analoglarının ortak önemli bir yan etksi: Sulu diyare'dir
  - o Bu nedenle NSAİİ'ler su ve tuz retansiyonuna neden olurlar
  - o Bu nedenle hiperprostoglandin E sendromu olarak tanımlanan Barter sendromunda su ve tuz kaybı fazladır. Barter sendromunda NSAİİ'lerin kliniği düzeltici etkisi buna bağlanır.
- Böbrek kan akımına azaltan ise: COX-1'in ürettiği TxA_2'dir

İnflamasyon & İmmün Cevaba Etkileri

- Prostoglandinler ve özellikle lökotrienler inflamasyonun potent mediatörleridir
- Proinflamatuar etkili olanlar: TxA_2, PGE_2, PGI_2, PGG_2, PGJ_2
- Kemotaktik etkisi belirgin olan: LTB_4
- Doğal öldürücü hücreleri (Natural Killer) inhibe edenler: Lipoksin A & Lipoksin B

Kalp Üzerindeki Etkileri

- Kardiyomiyositleri oksidatif hasara karşı koruyanlar: PGI_2 & PGE_2
- Kardiyomiyositlerde apopitozis ve fibrozise eğilim oluşturan: TxA_2

Reprodüksiyon & Parturition Üzerine Etkileri

- Partutition'un son sönemlerinde etkili olan: TxA_2 & PGF_{2a}
- Luteoliziste ve doğum eyleminde uterusta kasıcı etkisi olan: PGF_{2a}

Kanser ile Olan İlişkileri

- Kolon, akciğer, meme ve diğer kanserlerin patofizyolojisinde: COX-2 ürünleriini rolü vardır
  - o Bu nedenle NSAİİ'lerin bu kanser çeşitlerini azalttığından söz edilir

Kardiyovasküler Sisteme Etkileri

- Vazodilatasyon ile kan basıncını düşürenler: PGI_2, PGE_2, PGD_2
  - o Bu nedenle PGD' infüzyonu kişilerde flushing ve hipotansiyona neden olur
  - o PGE_2'nin vakonstriksiyon oluşturma ihtimali de vardır
- PGF_{2a} hayvanlarda venokonstriksiyona neden olur, ancak insanlarda kan basıncını değiştirmez
- Hem vazodilatasyon ve sızıntı artışına (düşük dozda) hem de vazokonstriksiyon ve sızıntı azalmasına (yüksek dozda) neden olabilenler: LTC_4 & LTD_4

Düz Kaslara Etkileri Bronş & Trakeal kaslar

- Kasıcı etkisi olanlar: TxA_2, PGF_{2a}, PGD_2, Lökotrienler
- Gevşetici etkisi olanlar: PGE_2

Uterus kasları

- Kasanlar: PGF_{2a}, TxA_2
  - o Bu nedenle PGF_{2a} analogları medikal abortus oluşturmak için kullanılır
  - o Bu nedenle PGF_{2a}'nın postmenstrüel uterin ağrı patofizyolojisinde yeri olduğu düşünülür. Bu ağrıların tedavisinde NSAİİ'ler etkilidir.
- Gevşetenler: PGE'ler, PGI_2
  - o Ancak PGE gebe uterusu kasar. Bu nedenle analogları medikal abortus oluşturmak için kullanılır.

Gastrointestinal sistem kasları

- Kasanlar: PGE'ler & PGF'ler
  - o Bu nedenle prostoglandin analoglarının önemli bir yan etkisi diyaredir. Bu yan etkinin tedavisinde NSAİİ'ler kullanılır.

Gastrik & İntestinal Sekresyonlara Etkileri

- Mukus sekresyonunu arttırıp, pepsin ve asit salınımını azaltanlar: PGE_2 & PGI_2

Gözdeki Etkileri

- İris sfinkter kasını kasıp, aköz humorun uveoskleral ve trabeküler yoldan dışa akımını arttıran, böylelikle göz basıncını düşüren: PGF_{2a}
  - o Yapılan bazı çalışmalarda glokomlu hastalarda retina pigment epitelinde PGF_{2a}'yı üreten COX-2 enzimin azalmış olduğunu göstermiştir

Santral Sinir Sistemindeki Etkileri

- Hipotalamusa etki ederek vücut ısı artışına neden olanlar: $IL\text{-}1_{beta}$, IL-6 ve TNF_{alfa}; PGE_2 sentezini arttırarak ateş oluşmasını sağlarlar
  - o NSAİİ'ler PGE_2 sentezini engelleyerek antipiretik etki ortaya çıkarırlar
- Ekzojen PGF_{2a} ve PGI_2'de ateşi indükleyebilir, ancak TxA_2 ve PGD_2'nin böyle bir etkisi yoktur
- COX-2 ürünü rostoglandinlerin aynı zamanda Alzheimer ve Parkinson gibi dejeneratif hastalıklarla da ilişkili oldukları gösterilmiştir

Ağrı Üzerine Etkileri

- Nosireseptörlerde ağrı eşiğini düşürenler: PGE_2, PGI_2
- Ağrı iletimini arttıranlar: PGD_2, PGI_2, PGF_{2a}
- Hiperaljezi oluşturan: LTB_4

Endokrin Sisteme Etkileri

- PGE_2: Bazı hormonların (ACTH, Büyüme hormonu, Prolaktin, Gonadotropinler) konsantrasyonunu arttırır
- PGF_{2a}: Oksitosine bağlı olarak uterin kontraktürü arttırır
- PGE_2: Oosit matürasyonunda ve fertilizasyonunda pozitif feed-back etki ortaya çıkarır
- Lökotrienler: Adrenal korteksten aldosteron salınımını arttırırlar

Kemiklere Etkileri

- Kemik formasyonunu (Osteoblastogenezis) ve rezorpsiyonunu arttıran: PGE_2

17. Aşağıdakilerden hangisi; bronkokonstriksiyon oluşturur? (Eylül-96)

A) Lökotrienler D_4
B) PGE_2
C) PGI_2
D) VIP
E) PGE_1

Doğru cevap: A

Detaylı bilgi için bir önceki sorunun açıklamasını inceleyiniz.

En bronkonstriktör; Lökotrien D4, en bronkodilatatör; VIP (vazointestinal peptid)

Eikozanoidler İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Glukokortikoidler kim aracılığıyla fosfolipaz A2'yi inhibe edip araşidonik asit oluşumunu engellerler...** Lipokortin1 (Anneksin)
2. **Aşağıdakilerden hangisinin sentezi asetilsalisilik asid ile <u>engellenemez</u>...** Lökotrien B4 (NSAİİ'lar siklooksijenaz enzimini inhibe ederler ve prostoglandinler ile TxA2'nin oluşumunu engellerler. Lipooksijenaz yoluyla oluşan, Lökotrien ve lipoksinlerin oluşumunu engelleyemezler.)
3. **Hem COX hem de LOX' u inhibe edenler...** Likofelon, fenidon, gosipol, ketoprofen
4. **PGD2' nin metabolitleri...**PGJ2 ve 15-deoksi PGJ2
5. **Nükleer reseptörleri uyarabilen tek otakoid...**15-deoksi PGJ2 (PPAR reseptörlerini uyarır)
6. **Siklooksijenaz yolunda son aktif ürün...**PGJ2
7. **PGF2alfa reseptörü olan FP ve TxA2 reseptörü olan TP, Gq ile kenetlidir ve kasıcıdır.**
8. **PGE2'nin reseptörlerinden EP2 ve EP4 Gs ile kenetlidir ve gevşetir.**
9. **PGE2'nin reseptörlerinden EP3 Gi ile kenetlidir ve bu sayede mide asidini azaltır**
10. **PGE2'nin reseptörlerinden EP1 Gq ile kenetlidir ve bu sayede gebe uterusu kasılır.**
11. **PGI2'nin reseptörü IP Gs ile kenetlidir ve gevşetir.**
12. **Mast hücrelerinde COX (siklooksijenaz) enzimi ile üretilen...**PGD2
13. **Endotel de COX (siklooksijenaz) enzimi ile üretilen...** PGI2
14. **Aşağıdakilerden hangisi gebelerde uterin gevşemeye neden olabilir...** Prostasiklin (PGI2)
15. **Trombositlerde COX (siklooksijenaz) enzimi ile üretilen...** TxA2
16. **PGD2, vazodilatasyon yapmasına rağmen pulmoner damarları kasar, uyku oluşturur.**
17. **PGE'nin özellikleri...** Gebe uterusu hariç her yeri kasar, mideyi korur, natriürez, diürez, diyare, ateş oluşturur.
18. **Luteolitik (korpus luteumun geriletilmesi) ve oksitosik etki gösteren prostoglandin...** PGF2alfa
19. **PGF2alfa sulu diyare oluşturabilir.**
20. **PGF2alfa, vazokonstriksiyon yaptığı için; pulmoner hipertansiyon da kullanılmaz.**
21. **Pulmoner hipertansiyon da PGI2 analogları (epoprostrenol, ilioprost, treprostinil) kullanılır.**
22. **Nonsteroid antiinflamatuvar ilaç kullanımına bağlı gastriti gelişen 25 yaşında bir kadın hastada, mideyi koruma amacıyla misoprostol reçete edilecektir. Ancak öncesinde aşağıdaki testlerden hangisi yapılmalıdır....** Gebelik testi (Mizoprostol,PGE1 analogudur, gebelerde uterusu kasıp abortusa neden olacağı için, gebelerde kullanımı kontrendikedir. Reçete etmeden önce gebelik testi yapmak gerekir.)
23. **PGF2alfa analogları aköz hümörün dışa akımını artırdıkları için glokomda kullanılır. Uterusu kastıkları için; abortus oluşturmak için ve uterin atoni de kullanılırlar.**
24. **Gastrik ülser de PDF2alfa değil PGE1 analogları kullanılır.**
25. **Sülfosalazin, 5-lipooksijenaz enzimini inhibe eder ve inflamatuvar barsak hastalığının tedavisinde kullanılır.**
26. **SRSA (anaflaksinin yavaş salınan mediatörleri) kimdir...** LTC4, LTD4, LTE4
27. **LTD4 en güçlü bronkokonstirktördür.**
28. **LTB4 güçlü kemotaktikdir.**
29. **Astım tedavisinde kullanılan, lökotrien reseptör (sisLT1) blokörleri...**Zafirlukast, montelukast
30. **Akut inflamatuvar yanıtın sona ermesinde etkili olan mediyatör...** Lipoksin



NON-STEROİDAL ANTİİNFLAMATUVAR İLAÇLAR

ROMATOİD ARTRİT TEDAVİSİ - GUT TEDAVİSİ

1. Aspirin; aşağıdakilerden hangisinin sentezini <u>inhibe eder</u>? (Nisan-88)

A) Plazmin **B)** Prostaglandin
C) Heparin **D)** Gastrin
E) Serotonin

Doğru cevap: B

Aspirin siklooksigenazı (COX) inhibe edip prostaglandin ve tromboksan oluşumunu engelleyerek etki gösterir.

NSAİİ'lerin Etki Mekanizması

- Siklooksijenaz enzimini (COX) inhibe ederler.
- COX yolu ile üretilen metabolitleri azaltırlar (Prostoglandinler ve Tromboksan)

2. Siklooksijenaz enzimini inhibe eden ilaç; aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan-91)

A) Allopurinol **B)** Fizostigmin
C) Heparin **D)** Varfarin
E) İndometazin

Doğru cevap: E

İndometazin; güçlü NSAİ ilaçlardan birisidir. NSAİİ'ler siklooksijenazı (COX) inhibe ederek etkilerini ortaya çıkarır.

Fizostigmin; santral etkili antikolinesterazdır.

Heparin ve varfarin; antikoagülan ilaçtır.

Allopurinol; ksantin oksidaz inhibitörüdür, gut tedavisinde kullanılır.

ÖZELLİKLİ NSAİİ'LER

- **Yiyecekler ile absorbsiyonu azalan:** Tolmetin
- **Hemolitik anemiye neden olabilen:** Mafenamik asit
- **Nefrotoksik etkisi belirgin olan:** Fenasetin (metabolize olunca asetaminofene dönüşür)
- **Çok toksik, agranülositoz ve aplastik anemi yapabilen:** Fenilbutazon
- **Yaşlılarda plazma proteinlerine bağlanma oranı düşen ve atımı azalan:** Naproksen
- **Nötrofil aktivasyonunu inhibe eden, proteoglikanaz ve kollagenaz aktivitesini azaltan:** Piroksikam
- **Önilaç olanlar:** Nabumeton, Sulindak
- **Aktif metaboliti olanlar:** Sulindak, Nabumeton, Fenbufen, Meklofenamik asit, fenasetin
- **Antipretik etkisi (Santrale geçişi) kısıtlı olan:** Difulnisal
- **Antiinflamatuar etkisi az olanlar:** Asetaminofen, Metamizol, Ketorolak
- **Analjezik etkisi belirgin olan:** Ketorolak, İndometazin
- **Aplastik anemiye neden olabilen, üriner spazmı olanlarda tercih edilen:** Metamizol
- **Kemik iliği supresyonu ve guatr yapabilen:** Fenilbutazon, Oksifenbutazon
- **Spazmolitik etkili ve vazodilatasyon yapan:** Metamizol
- **Presistemik eliminasyona uğrayanlar:** Diklofenak, Nabumeton
- **Plazma proteinlerine düşük oranda bağlanan:** Parasetamol
- **Oftalmik olarak da kullanılan:** Flurbiprofen, Ketorolak
- **Uygulama sonrası plazma konsantrasyonu hızla yükselenler:** İbuprofen, Tolmetin, Ketorolak
- **Uygulama sonrası plazma konsantrasyonu yavaş yükselenler:** Meloksikam, Nabumeton, Oksaprozin
- **Doz bağımlı körlüğe, trombositopeniye neden olan:** İbuprofen

3. Aşağıdaki analjeziklerden hangisi pirazolon türevlerinden <u>değildir</u>? (Nisan-91)

A) Oksifenbutazon **B)** Meklofenomat
C) Dipiron **D)** Fenilbutazon
E) Metilpirazolon

Doğru cevap: B

Ayrıntı bilgiyi sorgulayan zor bir soru...

Meklofenamat, fenamat türevidir, diğer şıklardaki ilaçlar, pirazolon türevidir.

NSAİİ SINIFLAMASI

- **Salisilik asit türevleri**
  - o Asprin (Asetil ester), Difulnisal, Salsalat, Olsalazin, Sulfasalazin, Metil salisilat
- **Paraminofenol türevleri**
  - o Asetaminofen
- **Asetik asit türevleri**
  - o İndometazin, Sulindak, Tolmetin, Ketorolak

- o COX-2 selektivite gösterenler: Etodolak, Diklofenak
- **Fenamatlar**
  - o Mafenamik asit, Meklofenamat, Flufanemik asit
- **Propionik asit türevleri**
  - o İbuprofen, Neproksen, Fenoprofen, Ketoprofen, Flurbiprofen, Oksaprozin
- **Enolik asit türevleri (Oksikamlar)**
  - o Piroksikam, Meloksikam (COX-2 selektivite gösterir), Nabumeton
- **Pirazolon türevleri**
  - o Fenilbutazon, Oksifenbutazon, Antipirin, Aminopirin, Dipiron (= Metamizol)
- **Diarilheterosiklikler (COX-2 selektifler)**
  - o Selekoksib, Parekoksib, Etorikoksib, Lumirakoksib, Rofekoksib
- **Diğerleri**
  - o Apazon, Nimesulid (COX-2 selektivite gösterir)

4. Antiinflamatuvar etkisi olmayan ilaç; aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan-92)

A) Aspirin
B) Na salisilat
C) İndometazin
D) Meperidin
E) İbuprofen

Doğru cevap: D

NSAİİ'lerin ortak etkileri antiinflamatuvar, analjezik ve antipiretik etkilerdir. Aspirin, Na salisilat, indometazin ve ibuprofen birer NSAİİ'dir. Meperidin sentetik opiyattır ve antiinflamatuvar etkisi yoktur, analjez

NSAİİ'LERİN GENEL ETKİLERİ

- **Analjezik etki**
- **Aniinflamatuar etki**: Özellikle proinflamatuar maddeleri sentezleyen COX-2'nin inhibisyonu ile ilişkilidir
- **Antipiretik etki:** Santral sinir sisteminde hipotalamusta PGE_2 sentezinin azalmasına bağlı gelişir
- **Antiagregan etki:** Trombositlerde TxA_2 sentezinin azalması ile ilişkilidir

5. Aşağıdakilerden hangisinin antiinflamatuvar etkisi yoktur? (Nisan 2000)

A) Naproksen
B) İbuprofen
C) İndometazin
D) Probenesid
E) Ketoprofen

Doğru cevap: D

Soru sınıflandırma sorularından birisidir. Seçeneklerde NSAİİ olmayanı bilmemizi istiyor.

Probenesid ve sülfinpirazon renal tübülde anyonik transport bölgesini etkileyerek ürik asidin reabsorbsiyonunu engellerler. Ürat seviyelerini azaltan ve böylece gut tedavisinde kullanılan organik asitlerdir. Diğer şıkların hepsi birer NSAİİ'dir.

6. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar mideye ne tür etkide bulunur? (Eylül-88)

A) Mide salgısını artırır
B) Pepsin salgısını artırır
C) Mukus salgısını inhibe eder
D) Mide kanlanmasını artırır
E) Etki etmez

Doğru cevap: C

Mide mukazosı üzerinde koruyucu etkileri olan prostoglandinlerin sentezini azaltmalarından dolayı NSAİİ'ler gastroenteropatik yan etkilere neden olurlar.

NSAİİ'lerin Mide Mukozası Üzerindeki Toksik Etkileri Şunlardır:

1) **Mide mukus salgısını inhibe ederler,**
2) Mukoza hücrelerinde prostasiklin(PGI_2) ve diğer koruyucu prostaglandinlerin (PGE_2) sentezini inhibe ederek koruyucu bariyerin oluşmasını engellerler,
3) Endojen vazodilatatör maddelerin sentezini inhibe etmeleri sonucu mide mukozasının kan akımını azaltırlar.

7. Aspirin ile tedavi edilmekte olan bir hastada sodyum bikarbonat verilmesi plazma salisilat düzeyini düşürür ve ilacın etkinliğini azaltır. Bu olay aşağıdakilerden hangisinin sonucunda meydana gelir? (Eylül-88)

A) Mide-bağırsak kanalından absorbsiyonun azalması
B) Plazma proteinlerine bağlanmasının azalması
C) Eliminasyonun azalması
D) Tübüler reabsorbsiyonun azalması
E) Glomerüler filtrasyonun artması

Doğru cevap: D

Soru dolaylı yoldan intoksikasyon tedavi mekanizmasını sorguluyor. Bu uygulamada amaç ilacı tübül içinde iyonize ederek , yani hidrofilik forma dönüştürerek, (iyon tuzağina dönüştürerek) tübüler reabsorbsiyonu kısıtlamaktır.

Asit madde ile zehirlenmede idrar alkalize edilir (**sodyum bikarbonat** verilir) Bazik madde ile zehirlenmede idrar asitleştirilir (**amonyum klorür** verilir)

8. Suicid amaçlı ilaç içen 22 yaşındaki bayan hastayı ailesi 6 saat sonra buldu. Bilinci kapalı ancak ağrılı uyarana yanıt veriyor. Takipnesi ve hipertermi ve yoğun terlemesi var. Respiratuar alkaloz ve kombine metabolik asidozu mevcut hastanın tetkiklerinde karaciğer enzimlerinde belirgin yüksekliğe rastlanmadı.

Hastanın suicid amaçlı kullandığı ilaç ne olabilir? (Nisan 2014 Orijinal)

A) Fluoksatin
B) Diazepam
C) Parasetamol
D) Asetilsalisik asit
E) Fenobarbital

Doğru Cevap: D

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Asetil salisilik asit zehirlenmesinde aşağıdakilerden hangisi gerçekleşmez ? (Nisan 2014 BENZERİ)

A) Tinnitus B) Respiratuar alkaloz
C) Metabolik asidoz D) Hipotermi
E) Hiperglisemi

Doğru cevap: D

Kısmen yoruma dayanan ve kısmen bilgiyi sorgulayan orta zorlukta güzel bir vaka sorusu.

Zehirlenme tablosunun verildiği soruda hastanın karaciğer enzimlerinin normal olması bize parasetamol zehirlenmesinden uzaklaştırıyor. Takipne, respiratuar alkaloz ve takiben metabolik asidoz ile birlikte görülen hipertermi, salisilat zehirlenmesinin klasik bulguları arasındadır.

Salisilat Zehirlenmesi:

Salisilat zehirlenmesinin kronik ve hafif şekline **salisilizm** denir.

Salisilizm: Başağrısı, baş dönmesi, tinnitus, işitme güçlüğü, görme bozukluğu, mental konfüzyon, halsizlik, terleme, hiperventilasyon, diare ve kusmadan oluşur.

Salisilat zehirlenmesinin ilk bulgusu tinnitus ve salisilatların etkisi ile oluşan hiperventilasyon bağlı respiratuvar alkalozdur. Bunu metabolik asidoz izler.

Yüksek dozlarda Salisilat Kullanımına bağlı zehirlenme bulguları

- Hipertermi
- Dehidratasyon
- Metabolik asidoz
- Konvülziyonlar/ psikoz
- Koma
- Pulmoner ödem
- Kardiovasküler kollaps

"Plazma salisilat düzeyine bağlı etkiler" başlıklı şekile bakınız.

Zehirlenme Tedavisi:

- Gastrik lavaj uygulaması
- Aktif kömür uygulaması
- Barsak irrigasyonu
- I.V sıvı replasmanı / Elektrolit dengesinin ayarlanması
- Sodyum bikarbonat verilerek, idrarın alkalinizasyonu
- Hemodializ

9. Salisilik asit intoksikasyonunun erken belirtisi aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül 2006)

A) Deliryum **B)** Dispne
C) Eksitasyon **D)** Halüsinasyon
E) Tinnitus

Doğru cevap: E

Detaylı bilgi için bir önceki sorunun açıklamasına bakınız...

10. Asetaminofen zehirlenmesinin tedavisinde aşağıdaki ilaçlardan hangisi antidot olarak kullanılır? (Eylül 2013)

A) Amil nitrit **B)** Dimerkaprol
C) Metilen mavisi **D)** Fomepizol
E) Asetilsistein

Doğru cevap: E

Daha önce defalarca sorulmuş bir soru.

Asetaminofen zehirlenmesinde antidot olarak N-asetil sistein kullanılır. N-asetil sistein glutatyonu arttırır ve aynı zamanda NAPQI (N asetil-p-benzokinonimi) direk nötralize eder.

Asetaminofen (parasetamol)

Asetaminofenin esas olarak COX-3'ü bloke ettiği düşünülmektedir (bu nedenle periferik etkiler ortaya çıkartmaz).

Anti-inflamatuvar etkisi yoktur. Sadece analjezik ve antipiretik etkisi bulunmaktadır. Antitrombositik etkinliği zayıftır. Gastropatik etkisi yoktur. Ürik asit itrahını etkilemez. Asit-baz dengesini değiştirmez.

Asetaminofen zehirlenmesi akut karaciğer nekrozu yapar. Bu etkiden sitokrom P450 metabolizması sonucu oluşan N-asetil-p-benzokinonim adlı metaboliti sorumludur. Zehirlenmenin tedavisinde N-asetilsistein (vücutta glutatyona dönüşür) kullanılır. N-asetilsistein glutatyon prekürsörüdür. Glutatyon ise karaciğer hasarından sorumlu N-asetil-p-benzokinonimi nötralize eder. Asetaminofen zehirlenmesi tedavisinde sitokrom P450 enzim inhibisyonu ile toksik metabolit N-asetil-p-benzokinonim oluşumunu engelleyen simetidin gibi ilaçlar faydalıdır.

11. Asetaminofen intoksikasyonunda N-asetil sistein aşağıdakilerden hangisini oluşturması için kullanılır? (Eylül 2013)

A) Toksik metabolitin glutatyon ile konjugasyonu hızlandırmak için
B) Asetamonifenin mikroozmal enzimleri le metabolizmasını hızlandırmak için
C) Asetaminofenin absorbsiyonunu yavaşlatmak için
D) Asetaminofenin renal tübüler sekresyonunu hızlandırmak için
E) Asetaminofenin reseptörüne bağlanmasını engellemek için

Doğru cevap: A

Parasetamol (asetaminofen); N-asetil-p-benzokinonim metabolitine dönüşür. Bu metabolit karaciğere toksiktir ancak normalde vücutta glutatyon ile konjuge edilir ve uzaklaştırılır. Aşırı dozda parasetamol kullanımında bu metabolit çok fazla miktarda oluşur ve vücudun glutatyon rezervi bu toksik metaboliti inaktive etmek için yeterli olamaz. Zehirlenmenin tedavisinde N-asetilsistein (vücutta glutatyona dönüşür) kullanılır. N-asetilsistein, dışarıdan glutatyon takviyesi yapmaktadır. Asetilsistein, asetaminofenin doz aşımına bağlı olarak oluşan hepatotoksisite üzerine etkisini karaciğer glutatyon seviyesini



Plazma salisilat düzeyine bağlı etkiler

koruyarak veya artırarak gösterir. Böylece toksik metabolit olan N-asetil-p-benzokinonim glutatyon ile konjuge edilerek uzaklaştırılmış olur.

12. Asetaminofen metabolitlerinin toksik etkisini aşağıdakilerden hangisi ortadan kaldırır? (Nisan-98)

A) Fosfolipit
B) Yağ asitleri
C) Alfa2-makroglobülin
D) Penisilamin
E) Glutatyon

Doğru cevap: E

Asetaminofenin Yan Etkileri: Akut Karaciğer Nekrozu

- Hepatotoksik metaboliti: N-asetil-p-**benzokinonim**
- Tedavide: N-asetil **sistein** kullanılır. Glutatyon prekürsörüdür. Amaç toksik metabolitin glutatyon ile konjugasyonunu hızlandırmaktır.
- Asetaminofen metabolizmasını hızlandıran mikrozomal enzim indüktörleri, toksik metabolit üretimini arttıracağı için hepatotoksik etkisini arttırır
  - o **Örnek:** Alkol, Fenitoin, Barbitüratlar

13. Aşağıdaki ilaçlardan hangisinin hepatotoksisitesinin önlenmesi için N-asetil sistein verilir? (Nisan-98)

A) Asetaminofen
B) Eritromisin
C) Oral kontraseptif
D) Karbon tetraklorür
E) Anabolik steroidler

Doğru cevap: A

Bir önceki sorunun açıklamasını inceleyiniz.

14. Asetaminofen ile ilgili olarak aşağıdaki ifadelerden hangisi doğrudur? (Nisan 2006)

A) Kanama zamanını uzatır.
B) Periferde siklooksijenaz enzimini güçlü biçimde inhibe ederek etki gösterir.
C) Sıklıkla gastrointestinal kanamaya yol açar.
D) Çocuklarda kullanılması sakıncalıdır.
E) Fatal karaciğer nekrozuna yol açabilir.

Doğru cevap: E

Asetaminofen'in en önemli yan etkisi; karaciğer toksisitesidir. Fatal karaciğer nekrozuna yol açabilir.

Asetaminofen, sadece santrale etkilidir. Analjezik ve antipiretik etkisi vardır, antiinflamatuvar etkisi yoktur. Antiagregan etkisi zayıfdır. Kanama zamanını uzatmaz. Gastrointestinal kanamaya neden olmaz. Ürik asit itrahını etkilemez.

Çocuklarda sık kullanılan NSAİİ'lar; naproksen, ibuprofen ve asetaminofendir.

15. Antiinflamatuvar etkisi <u>en az</u> olan ilaç aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan-89) (Eylül-98)

A) Parasetamol
B) Aspirin
C) İndometazin
D) Ketotifen
E) İbuprofen

Doğru cevap: A

Asetaminofenin (parasetamol) santral etkileri belirgin olup, periferik etkileri kısıtlıdır.

ASETAMİNOFEN (= PARASETAMOL)

- Fenasetin'in aktif metabolitidir.

Asetaminofenin Etki Mekanizması: COX-3 enzim inhibisyonu yaptığı için

- Antipiretik etki: Var
- **Analjezik etki:** Var

COX-1'i inhisyonu: Az

- **Antiagregan etki:** Yok
- **Gastropatik etki:** Yok
  - o Bu nedenle mide ülseri olan hastalarda iyi bir tercihtir.
- **Ürik asit atımı üzerine etki:** Yok
  - o Bu nedenle gut'lu hastalarda iyi bir tercihtir.
- **Asit baz dengesi üzerine etki:** Yok

COX-2 inhibisyonu: Az

- **Antiinflamatuar etki:** Yok
  - o Bu nedenle inflamatuar hastalıklarda (Romatoid artrit, Ankilozan spondilit) uygun değildir.

Plazma proteinlerine çok düşük oranda bağlanır

- Antikoagülan ilaç (varfarin) kullanan hastalarda bu nedenle güvenlidir.
- İlaç etkileşimi oluşturma ihtimali düşüktür.

16. Aspirin ve parasetamolün ortak özelliği aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül-95)

A) Midede akut mukozal lezyon yapar.
B) İkisinin de antiinflamatuvar etkisi vardır.
C) Analjezik ve antipiretik etkileri vardır.
D) Oral antikoagülanla etkileşimleri
E) Ürik asit seviyesini yükseltmeleri

Doğru cevap: C

Detaylı bilgi için bir önceki sorunun açıklamasını inceleyiniz.

17. İndometazin ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi doğru değildir? (Eylül-89)

A) Frontal baş ağrısına neden olabilir.
B) Su-tuz retansiyonu yapar.
C) Hipoaldosteronizme neden olabilir.
D) Kan basıncında düşmeye neden olur.
E) Epilepside kontrendikedir.

Doğru cevap: D

İndometazin, vazokonstriktif etkilidir ve su-tuz retansiyonu yapar, bu nedenle kan basıncını artırır.

İndometazin

- Bir NSAİİ olduğu için su ve tuz retansiyonu yapabilir.
- Frontal baş ağrısı ve hipoaldosteronizm gibi etkileri vardır.
- Patent duktus arteriosus'un tedavisinde kullanılır.
- Epilepside kontrendikedir.
- Vazokonstriktör etkisi bulunur.

Patent duktus arteriosus'u açık tutmak için: Alprostadil (PGE_1 analoğu)

18. Aşağıdaki non-steroidal antiinflamatuar ilaçlardan hangisinin siklooksijenaz-2 selektivitesi diğerlerine göre daha yüksektir? (Nisan 2014 Orijinal)

A) Piroksikam **B)** İbuprofen
C) Meloksikam **D)** İndometazin
E) Ketoprofen

Doğru cevap: C

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Aşağıdaki non-steroidal antiinflamatuar ilaçlardan hangisi COX-2 (siklooksijenaz-2) selektif inhibitörlerden biri değildir? (Nisan 2014 BENZERİ)

A) Lumirakoksib B) Diklofenak
C) Meloksikam D) İndometazin
E) Etodolak

Doğru cevap: D

NSAI ilaçlar ile ilgili COX selektivitesini sorgulayan kolay sayılabilecek bir soru.

Siklooksijenaz (COX) enzimi en az iki izoforma sahiptir ve bunlar COX1 ve COX2 olarak adlandırılır. COX1 temelde non-inflamatuar hücrelerde eksprese edilirken, COX2 lenfositler, polimorfonükleer hücreler ve diğer inflamatuvar hücrelerde eksprese edilir. Non-steroid antiinflamatuar ilaçların (NSAİİ), non-selektif olanları hem COX1 hem de COX2'yi inhibe ederken, selektif COX inhibitörü olarak adlandırılanlar, COX2'yi inhibe etmektedir.

COX2 SELEKTİF İNHİBİTÖRLER

Bu ilaçlar inflamatuvar etki oluşturan COX2 yi daha selektif bloke ederler. COX1 ve COX2' yi non-selektif bloke eden NSAI' lere göre **daha az gastrointestinal yan etki** (ülser, hemoroji, perforasyon, daire, karın ağrısı) ve **daha az trombosit fonksiyon bozukluğu** oluştururlar. COX2 selektif ınhibitörler non selektif inhibitörlere göre **daha fazla kardiyak yan etkiler** oluştururlar.

COX2 Selektivitesi bakımından bu gruptaki ilaçlar sıralanacak olursa aşağıdaki gibidir (en az selektiften en selektife doğru)

- Meloksikam (en az selektif)
- Diklofenak
- Selekoksib
- Valdekoksib
- Etodolak
- Rofekoksib
- Etorikoksib
- Lumirakoksib (en selektif)

19. Aspirin akut astım atağına nasıl yol açar? (Nisan-92)

A) Direkt bronkokonstriksiyon **B)** Histamin artışı
C) Lökotrien artışı **D)** Anaflaksi
E) Prostaglandin inhibisyonu

Doğru cevap: C

Aspirin; bronkokonstriktif etkisi belirgin olan LTD4 sentezinin dolaylı bir şekilde artmasına neden olabileceği için; astım atağını tetikleyebilir.

ASPİRİNİN KONTRENDİKASYONLARI

Astım & KOAH

- **Aspirin sikooksijenaz yolunu:** İnhibe eder.
- **Lipooksijenaz yolu aktivasyonu:** Artar.
- **Lipooksijenaz yolu:** Lökotrien (LT) üretir.
- **Artan LT'lerin akciğerdeki etkisi:** Bronkokonstriksiyon

20. Steroid olmayan antiinflamatuvarların ülser patogenezinde aşağıdakilerden hangisi etkili değildir? (Nisan-99)

A) Safra reflüsü
B) Mukozaya direkt toksik etki
C) Prostaglandinleri azaltır
D) Mukus salgısını azaltarak bariyeri bozar
E) H^+'nin geri diffüzyonunun artması

Doğru cevap: A

NSAİİ'ler gastrik mukoza üzerinde direkt toksik etkiye sahiptirler. Prostaglandin sentezini inhibe ederek endojen koruyucu prostaglandinleri azaltırlar, gastrik mukus üretimini baskılarlar, gastrik ve duodenal bikarbonat sekresyonunu azaltırlar ve gastrik asit sekresyonunu uyarırlar. Ayrıca mukozal prostaglandinlerin azalması, hasardan sonra epitel hücrelerinin yenilenmesini bozar.

21. Beta blokörlerin etkinliği azaltan ilaç; aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül 2000)

A) Simetidin
B) Furosemid
C) Klorpromazin
D) İndometazin
E) Hidralazin

Doğru cevap: D

Prostoglandin sentez inhibitörü bir ilaç olan indometazin, propranololün antihipertansif etkinliğini azaltır. Beta blokörler, ACE inhibitörleri ve furosemid böbrekte, prostaglandin sentezini artırır, indometazin bu ilaçların etkisini azaltır. Ayrıca Na ve su tutulumuna neden olduğu için antihipertansif tedavi alan hastalarda indometazin kullanımına dikkat edilmesi gerekmektedir.

Simetidin bir antihistaminiktir. **Furosemid** potent diüretiktir. **Hidralazin** antihipertansiftir. **Klorpromazin** antipsikotiktir.

22. Normal erişkinde yüksek doz salisilat kullanımında görülmeyen bulgu aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 2001)

A) Hipoglisemi
B) Lipogenez azalması
C) Kortikosteroid düzeyinin yükselmesi
D) Adrenalin aracılı lipolizin azalması
E) Oksidatif fosforilasyon kenetsizlenmesi

Doğru cevap: A

Aspirin yüksek dozda hiperglisemi yapar. Çocuklarda ise hipoglisemi oluşturur.

ASETİL SALİSİLİK ASİT (ASPİRİN)

- Eliminasyonu yüksek dozlarda **sıfırıncı** derece kinetiğe uyduğu için terapötik dozda 2-3 saat olan yarı ömrü, intoksikasyonda 15-30 saate kadar çıkabilir.
- Aktif metaboliti: **Salisilat**

Aspirinin Etki Mekanizması: İrreversible nonselektif COX inhibisyonu yapar (Diğer tüm NSAİİ'ler reversible inhibisyon yapar)

- Genetik olarak COX-1 enziminde varyasyon olan kişilerde 'aspirin rezistansı' bildirilmiştir.

Aspirinin Metabolik Etkileri

Analjezik Etkilidir

- **Mekanizma:** SSS'de medulla spinaliste PG sentezini azaltma
- **Maksimum analjezik etki dozu:** 500 mg'da ortaya çıkar.

Antiinflamatuar Etkilidir

- Doz arttırıldıkça bu etki: Artar.

Antipiretik Etkilidir

- Mekanizma: SSS'de preoptik alanda PGE sentezini azaltarak ateşi düşürürler.

Antiagregan Etkilidir

- Düşük dozlarda bu etki daha belirgindir.
- Bunun nedeni düşük dozda endoteldeki COX enziminin tekrar sentezlenerek, PGI_2 üretimini devam ettirmesidir. Yüksek dozda endotel ve ürettiği PGI_2 azalır. Böylelikle antiagregan etki azalır.

Ürik Asit Atılımı Etkiler

- Düşük dozda (1-2 gr/gün) ürik asit atımını: Azaltır
- Orta dozda (2-3 gr/gün) ürik asit atımını: Değiştirmez.
- Yüksek dozada (> 5gr/gün) ürik asit atımını: Arttırır

Endokrin Sisteme Etkileri

- İodin'in tiroidal uptake'ini ve klerensini azaltır.
- TBG'e bağlanarak tiroksinin plazmadan kaybolmasını hızlandırır.

Asprinini Metabolik Etkileri

- Lipolizi de, epinefrin ile indüklenen lipogenezi de inhibe eder.
- Plazmadaki serbest yağ asidi, fofolipid ve kolesterol miktarını azaltır.
- Keton cisimlerinin oksidasyonunu hızlandırır.
- Yüksek dozda hiperglisemiye, çocuklarda ise hipoglisemiye neden olur.

Aspirinin Diğer Etkileri

- Epitelde lokal irritasyon oluşturur.
- Ototoksik etkilidir, tinnitusa neden olabilir.
- Santral sinir sistemini önce uyarır sonra deprese eder.
- Kemotrigger zone'u uyararak bulantı ve kusmaya neden olabilir.
- Solunumu indükler, respiratuar alkaloza neden olabilir
- Asidik yapıda olduğu için, metabolik asidoza neden olabilir
- Kolon kanseri (familyal adenomatöz polipozis) riskini azalttığı bildirilmiştir.

23. Aşağıdaki NSAİİ'lerden hangisinin plazma eliminasyon yarı ömrü en uzundur? (Eylül 2002)

A) Tolmetin
B) Diklofenak
C) İbuprofen
D) Ketoprofen
E) Oksaprozin

Doğru cevap: E

Aslında en uzun yarı ömürlü NSAİİ tenoksikamdır (60-75). Fakat seçenekler arasında en uzun yarı ömürlü NSAİİ oksaprozindir.

NSAİİ ETKİ SÜRESİ

- **Kısa etkili:** Diklofenak < Ketoprofen < Asetaminofen < İndometazin < Tolmetin
- **Uzun etkili:** Tenoksikam > Oksaprozin > Piroksikam > Nabumeton > Meloksikam > Naproksen

"Soru 23" başlıklı şekile bakınız.

24. Gebeliğin son haftasında olan bir kadına şiddetli diş ağrısı nedeniyle bir analjezik verilmesi gerekmektedir.

Bu durumda tercih edilmesi gereken <u>en güvenli</u> analjezik aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül 2005)

A) Aspirin
B) Diklofenak
C) İbuprofen
D) Naproksen
E) Parasetamol

Doğru cevap: E

Parasetamol'ün periferik etkileri kısıtlı olduğu için gebelerde diğer NSAİİ'lere göre daha güvenlidir.

NSAİİ kullanımı, özellikle son trimesterde fizyolojik olarak açık kalması gereken duktusun, prostoglandin sentezini azaltmasına bağlı, kapanmasına neden olabileceği için dikkatli olunmalıdır.

25. **Aspirin, aşağıdaki hastalıkların hangisinde Reye sendromu insidansını artırabilir?** (Eylül 2008)

A) Kabakulak
B) Kızamık
C) Suçiçeği
D) Viral hepatit
E) Kızamıkçık

Doğru cevap: C

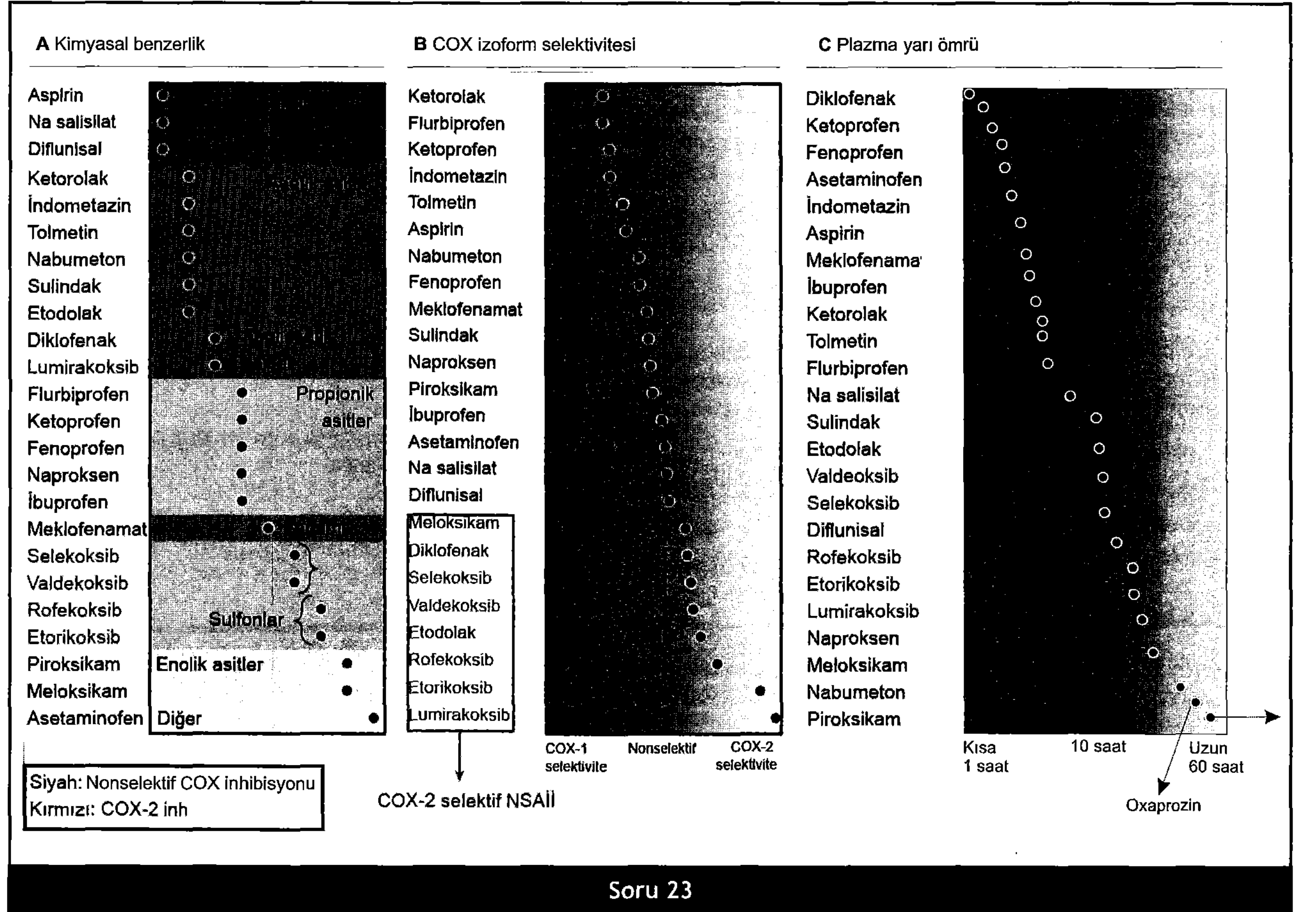
Salisilik asitlerin suçiçeği bulunan çocuklarda kullanılmaması gerektiği en temel pediatri bilgilerinden biridir.

Aspirinin & Reye Sendromu

- **Hikaye:** Viral üst solunum yolu enfeksiyon tedavisinde analjezik ve antipiretik amaçla aspirin kullanımı
- **Etiyoloji:** Su çiçeği veya influenza enfeksiyonu olabilir
- **Klinik bulgular:** Hepatotoksite, Ensefalopati
- **Hastanın serum bilirubin seviyesi:** Normaldir
- **Patofizyoloji:** Karaciğer ve böbrekte noninflamatuar yağlı infiltrasyon
- **En sık ölüm nedeni:** Serebral ödemdir
- Bu nedenle akut febril hastalığı olan çocuklarda kullanmaktan çekinmek gerekir

26. **İmmun sistemi modüle eden aşağıdaki biyolojik ajanlardan hangisi rekombinant füzyon proteini yapısındadır?** (Nisan 2014 Orijinal)

A) Sertolizumab
B) Etanersept
C) İnfliksimab
D) Golimumab
E) Adalimumab



Soru 23

Doğru Cevap: B

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Romatoid artrit tedavisinde kullanılan aşağıdaki immünmodülatör ilaçlardan hangisi füzyon proteini yapısındadır?** (Nisan 2014 BENZERİ)
>
> A) Ritüksimab B) Etanersept
> C) Tofacitinib D) Sertolizumab
> E) Adalimumab
>
> ***Doğru cevap: B***

Bugün monoklonal antikorların pek çok kullanım alanı bulunmaktadır. Bu nedenle tedavide önemleri giderek artmaktadır. Bu soru da yeni ve detay bilgi içeren zor sayılabilecek bir zor bir immün sistem sorusu.

Sorunun "a,c, d ve e" seçeneklerinde, kelime sonu "mab" ile biten monoklonal antikorlar vardır ve bu nedenle doğru seçenekler değildir. Soruda füzyon proteini yapısında tek ilaç vardır ve bu da etanersept' dir.Etanersept, rekombinant DNA teknolojisi ile üretilmiş bir insan TNF reseptör-antikor füzyon proteinidir. TNF'nin etkilerini inhibe eder.

Rekombinant DNA teknolojisi, doğada kendiliğinden oluşması mümkün olmayan, çoğunlukla farklı biyolojik türlerden elde edilen (çeşitlenme/rekombinasyon) DNA moleküllerinin, genetik mühendislik teknolojisiyle kesilmesine ve elde edilen farklı DNA parçalarının birleştirilmesi işlemlerini kapsayan bir teknolojidir.

Etanersept: İnsan immünglobülin G1'inin Fc parçasına eklenmiş iki adet solubl TNF p75 parçasından oluşan rekombinan füzyon proteinidir. TNF-α moleküllerine bağlanır ve lemfotoksin-α'yı inhibe eder. Subkutan yolla kullanılır. Serumdaki yarı ömrü yaklaşık 4.5 gündür. Romatoid artrit psöriazis ve ankilozan spondilit tedavisinde kullanılır. Tüberküloz ve bakteri enfeksiyon riskinde artış yaratabilir.

Golimumab, sertolizumab, adalimumab, infliksimab anti- TNF-alfa monoklonal antikorlardır.

"RA tedavisinde (DMARDS) ve immünsupresan olarak kullanılan ilaçlar" başlıklı tabloya bakınız

27. Tüberküloz tanısı konulan romatoid artritli bir hastanın tedavisinde aşağıdaki ilaçlardan hangisi kullanılmaz? (Nisan 2009)

A) Etanersept B) Sülfasalazin
C) Penisilamin D) Nabumeton
E) Piroksikam

Doğru cevap: A

Bu soruda verilmek istenen mesaj romatoid artrit tedavisinde kullanılan bir ilacın eğer immünsüpresan ekisi varsa bunun tüberküloz aktivasyonuna neden olabileceğidir. Etanersept bir TNF-alfa monoklonal antikorudur. İnflamasyonu baskıladığı için tüberküloz aktivasyonuna neden olabilir. İnfliximab da benzer etkilere sahiptir.

Piroksikam, bir NSAİİ'dır. Sublingual yolla kullanılır.

Sülfasalazin: Lipooksigenaz enzimini inhibe ederek LT sentezini inhibe eder. Hafif ve orta dereceli ülseratif kolitin tedavisinde lokal olarak kullanılır.

Penisilamin: Esas olarak bakır zehirlenmesinin ve Wilson hastalığının tedavisinde kullanılır. Özellikle N-asetilpenisilamin; civa (asemptomatik hastalarda) zehirlenmesinde kullanılabilir.

Nabumeton: Non-asidik yapıda ön ilaç olan bir NSAİİ'dir.

28. Aşağıdakilerden hangisi hiperürisemi ve gut hastalığının tedavisinde kullanılan rekombinant ürat oksidazdır? (Nisan 2014 Orijinal)

A) Febuksostat B) Kolşisin
C) Rasburikaz D) Probenesid
E) Allopurinol

Doğru cevap: C

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Aşağıdakilerden hangisi, ürik asidi inaktif ve solubl metaboliti olan allantoine çeviren ve gut hastalığının tedavisinde kullanılan bir ilaçdır?** (Nisan 2014 BENZERİ)
>
> A) Febuksostat B) Sülfinpirazon
> C) Peglotikaz D) Benzbromaron
> E) Anakinra
>
> ***Doğru cevap: C***

GUT tedavisinde yeni ilaçlar etki mekanizmaları ile her zaman sorgulanır. Farmakoloji ve Pediatri derslerinde sıklıkla bahsedilen rekombinan ürat oksidaz preparatı sorgulanmış...

Peglotikaz ve Rasburikaz ürik asiti inaktif ve solubl metaboliti olan allantoine çeviren rekombinan ürat oksidaz enzimidir. Ürat seviyelerini allopürinoldan daha fazla düşürür. Gut hastalığında ve lösemi, lenfoma ve solid tümörü olan pediatrik hastalarda plazma ürik asit seviyesini azaltmak için kullanılır. G6PD eksikliğinde hemoliz, akut renal yetmezlik, anaflaksi ve methemoglobunemi önemli yan etkileri arasında sayılabilir.

Şıklardaki diğer ilaçlarda gut hastalığının tedavisinde kullanılır.

Allopurinol ve febuksostat, ksantin oksidaz enzimini inhibe ederek ürik asit oluşumunu engelleyen ilaçlardır.

Probenesid, sülfinpirazon ve benzbromaron, ürikozürik etkili ilaçlardır.

Anakinra, rilonacept ve canakinumab IL-1 antagonisti ilaçlardır.

Kolşisin, mikrotübüllere bağlanarak lökositlerin migrasyon ve fagositoz yeteneğini azaltan antiinflmatuvar etkili, GUT ve FMF ilacıdır.

29. Allopurinol aşağıdaki enzimlerden hangisini inhibe eder? (Eylül-87, Eylül-88, Nisan-99)

A) Fosfoglukomutaz B) Triptofan pirolaz
C) Ksantin oksidaz D) Metil transferaz
E) ALA sentetaz

Doğru cevap: C

RA tedavisinde (DMARDS) ve immünsupresan olarak kullanılan ilaçlar

İlaç	Etki mekanizması	Klinik Kullanım / Önemli Özellik
	T Hücre Ko-Stimülasyon İnhibitörleri	
Abatacept	**Füzyon proteindir.** CTLA-4 ve İnsan Ig G1 Fc bölgesinden oluşur. CD 28'in antijen sunucu hücre üzerindeki CD80 ve 86'ya (B7 protein) bağlanmasını inhibe ederek T hücre ko-stimülasyonunu inhibe eder.	**RA, enfeksiyon ve muhtemelen lenfoma riski artışı**
Belatacept	**İkinci jenerasyon CTAL-4'dür. CD80 ve CD86 afinitesi yüksektir.**	Renal transplantasyon, lenfoproliferatif hastalık ve EBV risk artışı
	Purin ve Pirimidin Antagonistleri	
Azatioprin	Pürin sentez inhibitörü	RA,PA,BE,SLE,PM
Mikofenolat Mofetil	Bir ön ilaçtır ve mikofenolik asid'e dönüşür. İnozin monofosfat dehidrogenaz inhibitörü / Pürin sentez inhibitörü / T hem de B lenfosit proliferasyon ve fonksiyonlarını inhibe eder.	RA, WG, SLE
Lenflunomid	Primidin sentetaz inhibitörü/Dihidroorotat dehidrogenaz inhibitörü / Teriflunomid, Leflunomid'in aktif metabolitidir	RA
	Antineoplastikler	
Siklofosfamid	Alkilleyici ajan	RA, WG, SLE, nefrotik sendrom
Metotreksat	Anti-folat	RA, PA, AS, PM, DM
Rituksimab	CD20 antagonisti monoklonal antikor	RA, lenfoma tedavisi **Tbc ve lenfoma riskini arttırmaz.**
	TNF-α Antagonistleri	
Etanercept	**Füzyon proteinidir AntiTNF-α**	**RA, PA, PS, WG; sarkoidoz, enfeksiyon ve muhtemelen lenfoma riski artışı**
Adalimumab	TNF-α antagonisti monoklonal antikor (full human antikor)	RA, PA, PS, CR, **enfeksiyon ve muhtemelen lenfoma riski artışı**
Golimumab	TNF-α antagonisti monoklonal antikor	RA, PA, AS
Sertolizumab	TNF-α'ya karşı Fab segmenti	RA, CR **enfeksiyon ve muhtemelen lenfoma riski artışı**
İnfliksimab	IgG-TNF reseptör füzyon protein (Anti-TNF)	RA, CR, PA, PS, WG, ÜK, Sarkoidoz **Enfeksiyon riski artışı**

RA tedavisinde (DMARDS) ve immunsupresan olarak kullanılan ilaçlar (devamı)

	Diğer İlaçlar	
Tocilizumab	IL- 6 reseptör antagonist	RA
Anakinra	IL-1 reseptör antagonisti	RA, GUT
Klorokin, hidroksiklorokin	Anti-malaryal	RA, SLE, SJ, malarya
Siklosporin	Kalsinörin inhibitörü	RA, BE
Sulfasalazin	Salisilat türevi. Sülfopiridin ve 5-aminosalisilik aside dönüşür. Il-1 ve TNF-α'yı antagonize eder.	RA, AS, CR,ÜK
Minosiklin	Tetrasiklin türevi, 5-lipooksijenaz inhibitörü	RA
Tofacitinib	Nonselektif janus kinaz inhibitörü	RA
Penicillamin	Penisilin metaboliti	RA
Altın bileşikleri (auranofin,aurotiomalat)	IL-1 ve TNF-α antagonizması	RA
Belimumab	B lenfosit stimülatörünün inhibitörü	SLE

Romatoid Artrit: **RA**, Crohn: **CR**, Ülseratif Kolit: **ÜK**, Psöriyatik Artrit: **PA**, Psöriazis: **PS**, Ankilozan Spondilit: **AS**, **Wegener granulomatozisi: WG, Behçet: BE**, Sistemik Lupus Eritematozus: **SLE**, Polimiyozit: **PM**, Dermatomiyozit: **DM**, Sjörgen sendromu: **SJ**

Gut tedavisinde kullanılan ilaçları özellikle etki mekanizmaları ile bilmek gerekir.

Allopurinol

- Ürik asit oluşumunu azaltır.
- Hipoksantinin ürik asite dönüşümünü sağlayan ksantin oksidaz enziminin inhibitörüdür.
- Ksantin oksidaz ile metabolize olan 6-merkaptopürin ve azotiopürinin etkisini artırır.
- Gut tedavisinde kullanılır.

30. Kolşisinin farmakodinamik etkinliğiyle ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi doğrudur? (Nisan 2015 Orijinal)

A) Üratların vücuttan atılımını artırır.
B) Üratların metabolizmasını artırır.
C) Tübüline bağlanarak lökosit migrasyonunu engeller.
D) Ksantin oksidaz enzimini inhibe eder.
E) Tübülin polimerizasyonunu artırır.

Doğru cevap: C

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Akut GUT atağı ve rekürren atak profilaksisinde kullanılan Kolşisinin antimitotik etkisi ve hücre bölünmesinin G_1 döneminde oluşturduğu blokajı, aşağıdaki etki mekanizmalarından hangisine bağlı oluşur? (Nisan 2015 BENZERİ)

A) Ürik asit sentezini azaltır.
B) Ürik asitin allantoine çevrilmesini artırır.
C) Ürat oksidaz enziminin rekombinanıdır.
D) Ürikozürik etki gösterir.
E) Lökositlerde intrasellüler protein tübüllere bağlanarak migrasyonu önler.

Doğru cevap: E

Öncelikle gut ve ailevi akdeniz ateşi (FMF) tedavisinde kullanılan bir ilaç olan kolşisinin etki mekanizması konusundaki bilgiyi ölçen bir sorudur.

Kolşisin, gut artritinde, üratin ne metabolizması ne de atılımını değiştirmeden ağrı ve inflamasyonu azaltan bir ilaçtır. Kolşisin antiinflamatuar etkisini, hücre içi protein tübüline bağlanıp mikrotübül polimerizasyonunu önleyerek gösterir. Böylece lökosit migrasyonu ve fagositoz önlenmiş olur. Kolşisin ayrıca, mast hücrelerinden histamin salınımını inhibe eder. Nötrofillerden salınan IL-1beta'yı inhibe eder. LTB4 sentezini inhibe eder. Serbest radikal oluşumunu azaltır. Ürik asit kristallerinin fagositozunu inhibe eder. **Akut gut atağı ve reküren atak profilaksisinde kullanılır.**

"GUT Hastalığı Tedavisi" başlıklı tabloya bakınız

31. Mikrotübül yapıyı bozarak hücre iskeletini bozan aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül-89)

A) Terbinafin
B) Kolşisin
C) Ketokonazol
D) Malation
E) Metronidazol

Doğru cevap: B

Kolşisin lökositlerin hareketlerini önler, bunu hücre içindeki mikrotübüllerin kolşisin tarafından parçalanmasına bağlı olarak yapar.

Mikrotübüller Üzerine Etkili İlaçlar

- **Kolşisin:** Gut ve ailevi Akdeniz ateşi tedavisinde kullanılır.
- **Griseofulvin:** Bir antifungaldir.
- **Mebendazol:** Bir antihelmintiktir.
- **Vinkristin, Paklitaksel:** Antineoplastiktirler

32. Gut krizinde ve ailevi Akdeniz ateşi idame tedavisinde kullanılan ilaç aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül-95)

A) Kolşisin
B) İndometazin
C) Allopurinol
D) Piroksikam
E) Salazoprin

Doğru cevap: A

Kolşisin; çiğdem çiçeğinden elde edilir. FMF tedavisinde yıllardır kullanılıyor. Ancak günümüzde tercih edilebildiği başka durumlar da vardır.

Kolşisinin Endikasyonları

- Akut / kronik gut tedavisi
- Ailesel akdeniz ateşi (FMF)
- Perikardit, Plevrit
- Koroner arter hastalığı

33. Ürikozürik ve antiinflamatuvar etkisi <u>olmayan</u>; ancak gut tedavisinde kullanılan ilaç aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül-94)

A) Allopurinol
B) İndometazin
C) Fenasetin
D) Probenesid
E) Sülfinpirazon

Doğru cevap: A

GUT Hastalığı Tedavisi

Ürikozürik İlaçlar	Ürik Asid sentezini Baskılayan İlaçlar	Antiinflamatuvar İlaçlar	Ürat Oksidaz Enzim Rekombinanı	İnterlökin-1 reseptör antagonisti
Probenesid	Allopürinol	NSAİ	Rasburicaz	Anakinra
Benzbromaron	Febuksostat	Kolşisin		
Sülfinpirazon		Steroid		
Fenilbutazon				

Allopurinol gut hastalığı olan veya sekonder hiperürisemili hastalarda akut gut nöbetini önlemek amacıyla devamlı olarak kullanılır. Ürik asit oluşumunu azaltır; ürikozürik veya antiinflamatuvar etkisi yoktur.

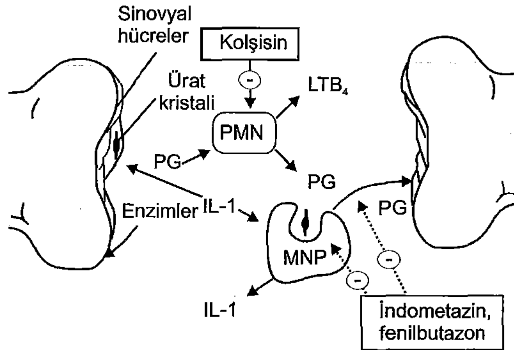
34. Aşağıdakilerden hangisi idrarda ürik asit atılımını artırır? (Eylül-99)

A) Metotreksat
B) Penisillamin
C) Kolşisin
D) Allopurinol
E) Probenesid

Doğru cevap: E

Probenesid; ürik asit atımını hızlandırarak ürikozürik etki oluşturur. Benzer etki mekanizması olan bir diğer ilaç benzbromaron ve sülfinpirazon'dur.

- Sinovyositler ürat kristallerini fagosite ederek inflamatuar mediatörler salarlar, polimorfonükleer lökositleri ve mononükleer fagositleri uyarırlar.



PMN: polimoprfonükleer lökosit, **MNP:** mononükleer fagositleri

IL-1: İnterlökin 1, LTB_4: Lökotrien B_4, MNP: Mononükleer fagosit, PMN: Polimorfonükleer lökosit, PG: Prostoglandin

Gut eklem patofizyolojisi

Renal Atımı Probenesid İle İnhibe Olan İlaçlar

- Beta laktam grubu antibiyotikler
- Nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar
- Asiklovir: HSV tedavisinde kullanılır
- Lorazepam: Benzodiazepin türevi hipnosedatiftir
- Furosemid: Potent etkili diüretiktir
- Metotreksat: Dihidrfolat redüktaz inhibitörü antineoplastiktir
- Teofilin: Metilksantin türevi astım ilacıdır
- Rifampin: RNA polimeraz inhibitörü tüberküloz ilacıdır

Romatoid Artrit Tedavisi-Gut Tedavisi İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **NSAİİ ortak yan etkileri...** Sıvı retansiyonuna bağlı hipertansiyon, ödem, kalp yetmezliği
2. Ülser, kanama,trombositopeni, bronkokonstriksiyon, böbrek yetmezliği, hiperkalemi
3. **NSAİİ'ların endikasyonları...** Kardiyoproteksiyon, sistemik mastositozis, niasin flushingi, bartter sendromu, kansere karşı kemo-koruma (Kronik böbrek yetmezliği bir endikasyon değil yan etkidir.)
4. **Siklooksijenaz enzimini geri dönüşümsüz olarak inhibe eden non-steroidal anti inflamatuar ilaç...** Asetilsalisilik asit
5. **Aspirin hem lipolizi hem de lipogenezi azaltır.**
6. **Aspirin düşük dozda ürik asit atılımını azaltır, yüksek dozda ise ürikozürik etki gösterir.**
7. **Salisilat türevi olmasına rağmen salisilata metabolize edilmediği için salisilat zehirlenmesi oluşturmayan ve SSS'e geçmediği için ateşi düşürmeyen NSAİİ...** Diflunisal
8. **Genel anestezi altında kasık fıtığı operasyonu geçiren ve postoperatif analjezi uygulanan 8 aylık çocukta ameliyattan 3 gün sonra akut fulminan hepatit gelişiyor. Bu tabloya neden olabilecek ajan hangisidir...** Asetaminofen
9. **Asetaminofen intoksikasyonunda N-asetil sistein doğrudan asetaminofeni bağlayarak etki göstermez. N-asetil sistein, glutatyon prekürsörüdür ve toksik metabolit olan N-asetil para benzokinonimin glutatyon ile konjugasyonunu hızlandırır. N-asetil sistein zehirlenmede ilk 8-10 saat içinde intravenöz olarak kullanılır.**
10. **Asetaminofenin toksik etkisinin fenobarbital ve/veya alkol alımı ile artmasından sorumlu olan mekanizma aşağıdakilerden hangisidir...** Sitokrom p450 enzimlerinin indüklenmesi
11. **Aşağıdaki antiepileptiklerden hangisi asetaminofen'in hepatotoksik etkisini azaltır...** Valproik asit (Asetaminofen, CYP enzimiyle toksik metaboliti olan N-asetil parabenzokinonime dönüşür. Valproik asit, CYP inhibiyonu yaparak asetminofenin toksik etkisini azaltır.)
12. **Asetaminofen, fenasetinin aktif metabolitidir.**
13. **Asetaminofen osteoartritte ilk tecihdir. Romatoid artritte antiinflamatuvar etki için kullanılmaz.**
14. **Asetaminofenin toksik kan düzeyi en erken 4 saatte ölçülür.**

Non-Steroidal Anti-İnflamatuvar İlaçlar

15.**Diklofenagın plazma yarıömrünün 1-2 saat olmasına rağmen romatoid artritte tedavi edici etkisinin çok daha uzun sürmesinin nedeni nedir...** Sinoviyal sıvıda birikme

16.**Cerrahi sonrası hastalarda morfin yerine kısa süreli olarak (1 hafta) kullanılan NSAİ ilaç aşağıdakilerden hangisidir...** Ketorolak

17.**COX1' e en selektif NSAİİ...** Ketorolak

18.**COX-2' ye en selektif nonsteroid antiinflamatuar ilaç...** Lumirakoksib

19.**COX2 selektif grubu içinde COX2 ye en az selektif olan...** Meloksikam

20.**Vazokonstriktif etkisi sayesinde patent duktus arteriozusu kapatmada ve yenidoğanlarda intraventriküler hemorajiyi sınırlamada kullanılan NSAİİ...** İndometazin

21.**Antiinflamatuvar etkisi güçlü olan, psikiyatrik bozukluk, ülser, barsakta ülseratif lezyon ve frontal baş ağrısına yol açan NSAİİ...** İndometazin

22.**Aplastik anemiye neden olabilen, vazodilatasyon ve düz kas gevşemesi yaptığı için tansiyonu düşürebilen NSAİİ...** Metamizol

23.**Metamizolün antiinflamatuvar etkisi çok azdır.**

24.**Oksaprozin ve fenilbutazon ürikozürik etkiler de oluşturur**

25.**Kısa etkili olup Juvenil romatoid artritte kullanılan...** Tolmetin

26.**Kıkırdak yapıyı bozmayan NSAİİ...**Tiaprofenik asit

27.**Dişli çark belirtisi, ataksi, myoklonus ve tremor gibi parkinson benzeri bulgular oluşturan, oftalmik yolla intraoperatif miyozisi engellemek için kullanılan NSAİİ...** Flurbiprofen

28.**Hem sikloksijenaz hem de lipooksijenaz enzimini inhibe eden NSAİİ...** Ketoprofen

29.**Doz bağımlı körlüğe, trombositopeniye neden olan NSAİİ...** İbuprofen

30.**Yeni doğanda patent duktus arteriyozus tedavisinde kullanılan NSAİİ...** İbuprefen ve indometazin

31.**Naproksen, ibuprofen ve asetaminofen çocuklarda kullanılabilen NSAİİ'dır.**

32.**Sulindak ve nabumeton ön ilaçdır.**

33.**Güçlü antiinflamatuvar etkisi nedeniyle GUT'da kullanılan, kemik iliği supresyonu ve guatr yapabilen NSAİİ...** Fenilbutazon, Oksifenbutazon

34.**COX-1 selektif inhibisyonu yapan, postop. ağrılarda sublingual kullanılabilen...** Piroksikam

35.**İnfliksimab, etanersept, adalimumab, golimumab ve sertolizumab, TNFalfa antagonisti RA ilacıdır. Anti-TNF'ler chronda fistül varlığında ilk tercih ilaçlardır. Tüberküloz reaktivasyonuna neden olabilirler. Bu nedenle kullanmadan önce PPD testi yapılmalıdır.**

36.**Tocilizumab, IL-6 reseptör antagonisti RA ilacıdır. Tüberküloz reaktivasyonuna neden olabilirler. Bu nedenle kullanmadan önce PPD testi yapılmalıdır.**

37.**Tofacitinib, non selektif janus kinaz inhibitörü RA ilacıdır.**

38.**Belimumab, B lenfosit stimülatörünün inhibitörüdür. RA de değil SLE de kullanılır.**

39.**Leflunomid, pirimidin inhibitörüdür ve dihidrorotat dehidrogenaz enzimini inhibe eder.**

40.**Abatacept ve belatacept, T hücre ko stimülasyonunu inhibe eden ilaçlardır.**

41.**Abatasept, CTLA-4 ve İnsan Ig G1 Fc bölgesinden oluşur. CD 28'in antijen sunucu hücre üzerindeki CD80 ve 86'ya (B7 protein) bağlanmasını inhibe ederek T hücre ko-stimülasyonunu inhibe eder. Belatacept ise İkinci jenerasyon CTLA-4'dür. CD80 ve CD86 afinitesi yüksektir.**

42.**Mikofenolat mofetil, pürin sentez inhibitörüdür ve inozin monofosfat dehidrogenaz enzimini inhibe eder.**

43.**Rituksimab, anti-CD20 monoklonal antikordur. B hücreli lenfoma ve RA ilacıdır. Hebatit B'yi aktive edebilir. Kullanmadan önce ve kullandıktan sonra Hepatit B testleri takip edilmelidir.**

44.**Refrakter GUT'da kullanılan ve IL-1 antagonisti olan ilaçlar...** Anakinra, rilonacept, canakinumab

45.**GUT'da kullanılmayan NSAİİ...** Aspirin, salisilatlar ve tolmetin

46.**GUT'da sık kullanılan NSAİİ...** İndometasin, oksaprozin ve fenilbutazon

47.**Ürat transport inhibitörü GUT ilacı:** Lesinurad

48.**Non pürin yapıdaki ksantin oksidaz inhibitörü GUT ilacı...**Febuksostat

49.**Akut GUT atağında antiinflamatuvar, proflakside ise antihiperürisemik tedavi verilir. Kolşisin, antihiperürisemik etkili değildir ama proflakside de kullanılabilir.**

50.**Hiperürisemi yapan ilaçlar...** Diüretik (Loop diüretik (furosemid...), tiyazid), tüberküloz ilaçları (pirazinamid ve etambutol), hipolipidemik ilaç (Nikotinik asit (niasin))

51.**B12 eksikliği yapan ilaçlar...** Kolşisin, metformin, azot protoksit, proton pompa inhibitörleri



KEMOTERAPÖTİKLER

ANTİBİYOTİKLER

1. Aşağıdaki antibiyotiklerden hangisi hücre çekirdeğini etkileyerek antibakteriyel etki gösterir? (Eylül 2013 Orijinal)

A) Teikoplanin
B) Doksisiklin
C) Mezlosilin
D) Telitromisin
E) Metronidazol

Doğru cevap: E

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Aşağıdaki antibiyotik çiftlerinden hangisi nükleusu etkileyerek antibakteriyel etki gösterir?** (Eylül 2013 BENZERİ)
>
> A) Teikoplanin - Vankomisin
> B) Doksisiklin - Minosiklin
> C) Azitromisin - Kloramfenikol
> D) Telitromisin - Eritromisin
> E) Metronidazol - Siporfloksasin
>
> ***Doğru cevap: E***

Antibiyotiklerin hedeflerini bilmek gerekir. Mekanizması ile sıklıkla sorulur.

Metronidazol ön ilaç yapısında antibiyotiktir. İndirgenmeye uğrar ve bu sırada oluşturduğu serbest oksijen radikalleri ile DNA'da hasar yaratarak antibakteriyel ve antiprotozal etkinlik oluşturur.

Doksisiklin ve telitromisin bakteriyi ribozomlarına etki ederek protein sentezini baskılayan antibiyotiklerdir.

Teikoplanin ve Mezlosilin hücre duvarına etkili antibiyotiklerdendir.

Siprofloksasin; bir kinolon grubu antibiyotiktir, prokaryotik DNA topoizomeraz II'yi yani nukleusu hedef alır.

Antibiyotiklerin etki mekanizması

Hedef	Örnek
Hücre Duvarı	Penisilinler, Sefalosporinler Aztreonam İmipenem / Meropenem Glikopeptidler (Vankomisin, Teikoplanin)
Protein Sentezi	Aminoglikozidler, Makrolidler & Ketolidler (telitromisin), Tetrasiklinler Kloramfenikol, Streptograminler Aminosiklitoller (Spektinomisin)
Nükleik Asit Sentezi	Fluorokinolonlar, Rifampisinler, Metronidazol
Folik Asit Metabolizması	Sulfonamidler, Trimetopirim Primetamin
Hücre Membranı	Polimiksinler (Polimiksin B, Polimiksin E), Daptomisin

2. Aşağıdakilerden hangisi penisilin-G'nin kullanımı, tedavi veya profilaksi amaçlı tercih edildiği durumlardan biri <u>değildir</u>? (Eylül 2014 Orijinal)

A) Pnömokokal menenjit
B) Sifiliz
C) Hastane kaynaklı gram negatif bakteriyal enfeksiyon
D) Difteri taşıyıcılığı
E) Grup A beta hemolitik streptokok faranjiti

Doğru cevap: C

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Aşağıdakilerden hangisinin tedavisinde penisilin-G tercih <u>edilmez</u>?** (Eylül 2014 BENZERİ)
>
> A) Pnömokok
> B) Sifiliz
> C) P.auriginosa
> D) Meningekok
> E) Şarbon
>
> ***Doğru cevap: C***

Penisilin G ve fenoksimetil türevi olan penisilin V; gram pozitif aerob bakterilere ve anareoblara karşı etki gösterirler. Hastane kaynaklı (nozokomiyal) gram negatif enfeksiyon kaynaklarına (p. auriginosa) karşı duyarlı değildirler.

Dar spektrumlullar: Penisilin G ve V (fenoksimetil-penisilin)

- Grup A streptokoklar
- S. pneumonia (pnömokok)
- N. menengitidis (meningokok)
- Cl. perfingens (gazlı gangren)ve tetani
- B. Anthracis (ancak proflakside kullanılmaz)
- T. Palidum (Sifiliz)
- Listeria monocytogenes (± gentamisin)
- Difteri portörlüğü
- Actinomyces israeli
- Erizipel

Beta-laktamaza dayanıklı penisilinler: Bunlar S. Aureus'a karşı kullanılırlar.

- Metisilin
- Nafsilin
- Oksasilin
- Kloksasilin
- Dikloksasilin

Orta spektrumlular: Bu gruptaki penisilinler dar spektrumlulara ek olarak Gr (-) bakterilere karşı da etki ortaya çıkartır. Yani H. influenzae otitinde, tifoda ya da E. coli'nin komplikasyonsuz alt idrar yolu infeksiyonlarında kullanılabilir. Bunlar;

- Ampisilin
- Amoksisilin

Geniş spektrumlular: Bunlar P. Auruginosa, Proteuslar, B. fragilis, Klebsiella gibi özellikle hastane kaynaklı gram negatif bakterilerin neden olduğu enfeksiyonlarda kullanılmaktadırlar.

- Karbenisilin
- Karindasilin
- Karfesilin
- Tikarsilin
- Mezlosilin
- Piperasilin

3. Kızıl tedavisinde aşağıdakilerden hangisi kullanılır? (Nisan-89)

A) Penisilin G **B)** Tetrasiklin
C) Eritromisin **D)** Siklohekzimid
E) Puromisin

Doğru cevap: A

Kızıl, A grubu hemolitik streptokokların sebep olduğu farenjitin bir komplikasyonudur. A grubu hemolitik streptokoklar penisiline oldukça duyarlıdır. Penisilin allerjisi olan hastalarda makrolidler alternatif antibiyotiklerdir.

4. Aminopenisilinlerle ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi doğru değildir? (Nisan 2013)

A) Gram negatiflere etki edebilirler
B) Ampisilin ve amoksi silin grubun üyeleridir
C) Amoksisilinin oral absorbsiyonu daha yüksektir
D) Ampisilin esterlerinin in vitro antibakteriyel etkisi, amoksisilinden daha fazladır.
E) Ampisilin parenteral kullanılabiir

Doğru cevap: D

Ampisilin esterlerinin in vitro antibakteriyel etkisi, amoksisilinden daha azdır.

AMİNOPENİSİLİNLER: Ampisilin / Amoksisilin

- Gram (+) / (-) kok + **Bazı** mikroorganizmlar (HELP-Me)
- Bazı mikroorganizmalar
  - **H.** influenza
  - **E.** coli
  - **L**isteria
  - **P**roteus (indol negatif)
  - **M**oraksella catarrhalis
- Üst solunum yolu enfeksiyonlarında (otit, sinüzit) amoksisilin, idrar yolu enfeksiyonlarında ve Listeria'ya bağlı menenjitlerde ampisilin tercih edilir.
- Oral veya parenteral ugulanabilirler. Oral absorbsiyou daha iyi olan amoksisilin'dir.
- Etkili olmadıkları mikroorganizmalar: Klebsiella, Enterobacter, P. auriginosa, Citrobacter, Serratia, İndol pozitif proteus

5. Aşağıdaki sefalosporinlerden hangisinin Pseudomonas aeuruginosa'ya karşı etkinliği en fazladır? (Nisan 2016 Orijinal)

A) Sefazolin **B)** Seftazidim
C) Lorakarbef **D)** Sefmetazol
E) Sefprozil

Doğru cevap: B

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Aşağıdaki hangisinin Pseudomonas aeuruginosa'ya karşı etkinliği en fazladır? (Nisan 2016 BENZERİ)

A) Teikoplanin B) Seftazidim
C) Dalbavansin D) Vankomisin
E) Sefprozil

Doğru cevap: B

Kemoterapötikler konusunda beta laktam antibiyotikler en sık kullanılan ve en önemli gruptur. Bu grup içinde yer alan sefalosporinlerden Pseudomonasa en etkili ilaç sorulmuştur.

Seftazidim ve sefaperazon P. aeruginosaya karşı etkili olan 3. Kuşak sefalosporinlerdir. Seftazidim en etkili olandır, özellikle pseudomonas menenjitinde oldukça etkilidir.

Dalbavansin, vankomisin ve teikoplanin; MRSA tedavisinde kullanılır.

Pseudomonas tedavisinde ayrıca aşağıdaki ilaçlar da kullanılır:

- Piperasilin / Tikarsilin /Mezlosilin
- Karbenisilin
- Doripenem>İmipenem / Meropenem
- Seftazidim / Sefepim
- Aztreonam
- Tobramisin
- Siprofloksasin
- Polimiksin B

6. Yapısında metiltiyotetrazol grubu olması nedeniyle hipoprotrombinemiye ve kanama bozukluklarına neden olabilen, ayrıca antikoagülan ilaçların etkisini artırabilen ilaç aşağıdakilerden hangisidir? (Ağustos 2017 Orijinal)

A) Sefazolin **B)** Sefuroksim
C) Seftriakson **D)** Sefoperazon
E) Sefaklor

Doğru cevap: D

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Aşağıdaki, sefalosporin grubu antibiyotiklerden hangisi hem kanama bozukluklarına hem de alkol ile alınınca disülfiram benzeri reaksiyona neden olabilir? (Ağustos 2017 BENZERİ)

A) Sefazolin B) Sefepim
C) Sefotaksim D) Seftabiprol
E) Sefotetan

Doğru cevap: E

Antibiyotikler başlığı altında sık karşımıza çıkan bir "advers etki ve ilaç etkileşmesi" sorusudur. Esasen bu soruda, yapısında metiltiyotetrazol grubu olması nedeniyle hipoprotrombinemiye ve kanama bozukluklarına neden olabilen ve bu nedenle de antikoagülan ilaçların etkisini artırabilen sefalosporinlerin bilinmesi (4 tane önemli ilaç vardır) beklenmektedir.

Sefalosporinler içinde metiltiyotetrazol grubu içeren 4 önemli örnek vardır. Bunlar, **sefamandol, sefotetan, sefmetazol** ve **sefoperazon**dur. Bu ilaçlar hem hipoprotrombinemiye ve kanama bozukluklarına neden olabilmekte hem de alkolle birlikte alındıklarında disülfiram benzeri reaksiyon oluşturabilmektedirler. Daha önceki sınavlarda disülfiram benzeri reaksiyon oluşturabilen ilaçlar da sorulmuştur. Sefalosporinlere ait yan etkiler aşağıda verilmiştir.

Seftriakson, metiltiyotetrazol grubu içermeyen 3. kuşak sefalosporindir. Safra yolu ile atılır ve safra çamuru oluşturur.

Sefalosporinlere ait yan etkiler:

1. Hipersensitivite reaksiyonları: Deri döküntüleri (sıklıkla), hemolitik anemi, nefrit, anaflaksi, ateş, granülositopeni.
2. Kanama bozuklukları ve disülfiram benzeri reaksiyonlar: Metiltiotetrazol (MTT) grubu içeren; sefamandol, sefotetan, sefmetazol ve sefoperazon hipoprotrombinemi, kanamalara neden olurlar. Haftada 2 kez oral yoldan 10 mg K vitamini verilmesi ile bu sorun çözülebilir.
3. Trombositopeni ve trombosit fonksiyon bozukluğu
4. Tromboflebit ve enjeksiyon yerinde ağrı
5. Safra çamuru oluşumu: Seftriakson
6. Coombs testi pozitifliği
7. Granülositopeni
8. Psödomembranöz enterokolit (en sık **sefoperazon, seftriakson**)
9. Nefrotoksisite ve akut tübüler nekroz

Sefazolin: 1.kuşak sefalosporindir. Rutin cerrahi proflakside kullanılır.

Sefuroksim: 2.kuşak sefalosporin olmasına rağmen menenejit tedavisinde kullanılır.

Seftriakson: En uzun etkili sefalosporindir. Gonore tedavisinde tek doz kullanılır.

Sefotaksim: Santral sinir sistemine en fazla geçen 3.kuşak sefalosporindir.

Sefepim: 4.kuşak sefalosporindir. Beta laktamazlaa dirençlidir.

Seftabiprol: MRSA tedavisinde kullanılan 5,kuşak sefalosporindir.

7. Aşağıdaki sefalosporinlerden hangisi, psödomonal menenjitte <u>ilk</u> tercih edilecek ilaçlardan biridir? (Nisan 2012)

A) Sefaklor **B)** Sefaleksin
C) Sefuroksim **D)** Seftazidim
E) Sefazolin

Doğru cevap: D

Soru; dolaylı bir şekilde hem lipofilik olup santrale geçebilen hem de anti-psödomonal etkisi güçlü ilacı soruyor. İki özelliği üzerinde taşıyan kişi seftazidim'dir.

"Sefalosporinler" başlıklı tabloya bakınız.

8. Aşağıdaki sefalosporinlerden hangisinin bakteriyel menenjit tedavisinde kullanılması <u>en uygundur</u>? (Şubat 2018 Orijinal)

A) Sefazolin **B)** Seftriakson
C) Sefotetan **D)** Sefaleksin
E) Sefadrin

Doğru cevap: B

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

I. Sefazolin
II. Seftriakson
III. Sefotaksim
IV. Sefaleksin

Yukarıda yer alan sefalosporinlerden hangisi kan-beyin bariyerini daha rahat geçebilmekte ve bakteriyel menenjit tedavisinde kullanılmaktadır? (Şubat 2018 BENZERİ)

A) Yalnız I B) II ve III
C) Yalnız II D) Yalnız IV
E) I ve IV

Doğru cevap: B

Sefalosporinler

I. Kuşak	II. Kuşak	III. Kuşak	IV. Kuşak	V. Kuşak (MRSA)
Sefazolin	Sefaklor	Sefditoren	Sefepim	**<u>Seftabiprol</u>**
Sefalotin	Sefomandol	Sefdinir	Sefozopran	**<u>Seftarolin</u>**
Sefaleksin	Seforanid	Sefibuten	Sefpirom	
Sefadroksil	Sefotetan	Sefiksim	Sefquinom	
Sefradin	Sefoksitin	Sefotaksim		
Sefaloglisin	Sefmetazol	Sefpodoksim		
Sefalonium	Sefprozil	Seftizoksim		
Sefaloridin	Sefuroksim	Sefoperazon		
Sefapirib Sefozedon	Lorakarbef	Seftazidim		
	Sefotiam	Seftriakson		
		Moksolaktam		

* I. ve II. Kuşakların santrale geçişleri kısıtlıdır, menenjitte tercih edilmez. III. ve IV. Kuşaklar ise santrale yeterli geçiş gösterir (sefoperazon hariç). IV Kuşaklar, beta-laktamaz'a dirençlidir. V. Kuşakların MRSA etkinliği vardır.

Klinik pratikte ve TUS'da son derece önemli olan bir konu olan bakteriyel menenjit tedavisi ile ilgili, daha önceki senelerde de benzeri sorulmuş bir konudur. Hücre duvarına etkili antibiyotikler içinde önemli bir yer alan beta laktam grubu antibiyotiklerin bir üyesi olan sefalosporinlerin üçüncü ve dördüncü kuşak olanlarının santral sinir sistemine (SSS) belirgin geçiş gösterdiği ve menenjit tedavisinde kullanılabildiği unutulmamalıdır.

Genel bir bilgi olarak, 3 ve 4. kuşak SSS'ye geçerken (sefoperazon hariç), 1 ve 2. kuşak sefalosporinler ise SSS geçişleri yetersiz olduğu için menenjit tedavisinde kullanılmazlar.

SSS'ye en çok geçenler: Sefotaksim>Seftriakson

Menenjit Tedavisinde kullanılan Sefalosporinler

- Sefotaksim (SSS'ye en çok geçen sefalosporin)
- Seftriakson
- Sefepim
- Seftazidim
- Sefuroksim

Sefazolin, 1 kuşak sefalosporindir. Rutin cerrahi proflakside kullanılır. Kemiğe iyi penetre olduğu için osteomyelit tedavisinde de kullanılır. **Sefaleksin** ve **sefadrin** de diğer 1.kuşak sefalosporinlerdir ve SSS geçişleri yetersiz olduğu için menenjit tedavisinde kullanılmazlar.

Sefotetan 2. kuşak sefalosporindir. Anaerob etkinliği yüksektir.

9. **Karbapenem grubu antibiyotiklerle ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi doğrudur?** (Nisan 2015 Orijinal)

   A) Etkilerine direnç hızlı gelişir.
   B) Antibakteriyel spektrumları sadece gram negatif basilleri kapsar.
   C) Ciddi hepatotoksik etkileri vardır.
   D) İmipenemin Pseudomonas aeruginosa'ya in vitro etkisi meropenemden daha fazladır.
   E) Tedavide imipenem silastatinle kombine edilerek kullanılır.

Doğru cevap: E

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Aşağıdaki karbapenem grubu antibiyotiklerden hangisi, böbrekte proksimal tübüllerde dihidropeptidaz peptidaz enzimi tarafından yıkılır ve bu enzimin inhibitörü ile kombine olarak kullanılır?** (Nisan 2015 BENZERİ)
>
> A) Doripenem B) İmipenem
> C) Ertapenem. D) Meropenem
> E) Amoksisilin
>
> ***Doğru cevap: B***

Beta laktam antibiyotik gruplarından biri olan karbapenemler hakkında genel bilgiyi sorgulamaktadır.

İmipenem, karbapenemler grubunda yer alan bir ilaçtır. Karbapenem türevlerinden sadece imipenem böbrekte dehidropeptidaz enzimi tarafından inaktive edilir. Bu nedenle renal tübüler dehidropeptidaz enzim inhibitörü **silastatin** ile birlikte kullanılır.

Karbapenemler beta laktamaz grubu antibiyotiklerdir ve beta laktamazlarla hidrolize dirençlidirler.

Karbapenemler geniş spektrumludurlar. Birçok gram negatif, gram pozitif ve anaeroblara etkilidirler.

En sık görülen yan etkileri bulantı, kusma, diyare, döküntü ve infüzyon bölgesinde reaksiyondur. İmipenemin yüsek dozları epilepsiye neden olabilir. Penisilin alerjisinde çapraz reaksiyon sık görülmez. Ciddi hepatotoksik etkileri yoktur.

İmipenem ve meropenem in vitro olarak benzer etkinliğe sahiptirler. İmipeneme dirençli Pseudomonas aeruginosa enfeksiyonunda meropenemin etkili olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle imipenemin Pseudomonas aeruginosa'ya in vitro etkisinin meropenemden daha fazla olduğu söylenemez. Ancak gram pozitif koklara karşı meropenem daha az etkilidir.

Ertapenem'in P. Aeruginosa etkinliği zayıftır, P. Aeruginosa tedavisinde kullanılmaz.

Doripenem: P. Aeruginosa etkinliği en yüksek karbapenemdir.

10. **Kalsiyum ve sütle birlikte kullanıldığında emilimi azalan ilaç; aşağıdakilerden hangisidir?** (Eylül-87)

    A) Linkomisin **B)** Streptomisin
    C) Tetrasiklin **D)** Eritromisin
    E) Ampisilin

Doğru cevap: C

Tetrasiklinler oral olarak alındıklarında çok iyi absorbe olurlar; ancak kalsiyum, alüminyum ve magnezyum gibi metallerle alındığında şelat oluşturacağından emilimi azalır. Özellikle içerisinde magnezyum ve alüminyum bulunan antasitlerle alınırken dikkatli olunmalıdır.

Şelat Oluşturan ve Teratojen Olan Antibiyotikler

- Tetrasiklinler (kemiklere toksik)
- Kinolonlar (kıırdak ve tendonlara toksik)

11. **Aşağıdaki antibiyotiklerden hangisinin gastrointestinal kanaldan absorbsiyonu, beraberlerinde kalsiyum içeren antiasit verildiğinde önemli ölçüde azalır?** (Nisan-90)

    A) Linkomisin **B)** Tetrasiklin
    C) Eritromisin **D)** Gentamisin
    E) Kloramfenikol

Doğru cevap: B

Tetrasiklinler alüminyum, magnezyum, kalsiyum ve bizmut gibi metallerle alındığında şelat oluşturacağından emilimi azalır.

> **ANTİASİTLER İLE ŞELASYONA UĞRAYAN İLAÇLAR**
>
> Bu ilaçların etkisi antiasit kullanan kişilerde azalır.
> - Tetrasiklin (antibiyotik)
> - Kinolonlar (antibiyotik)
> - İzoniazid (tüberküloz ilacı)
> - Ketokonazol (antifungal)

Kemoterapötikler

12. Kotrimaksazolün en sık görülen yan etkisi aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül-88)

A) Akut hemolitik anemi
B) Diyare
C) Deri lezyonları
D) Methemoglobinemi
E) Kontakt inhibisyon

Doğru cevap: C

Kotrimaksazolün en sık görülen yan etkisi deri lezyonlarıdır. Özellikle yaşlılarda çok tehlikeli olabilir.

KOTRİMOKSAZOL

İçerik: Trimetopirim + Sülfametoksazol

- Vücuda dağılımı (SSS dahil) iyidir

Kotrimosazolün Hedefi: Folik asit metabolizmasıdır

- **Trimetopirim:** Dihidrofolat redüktaz inhibitörüdür
- **Sülfametoksazol:** Dihidropteroat sentataz inhibitörüdür
  - o Tetrahidrofolik asit üretilemez, dolaylı bir şekilde DNA sentezi baskılanır

Kotrimosazolün Endikasyonları

- P. carinii / P. jiroveci
- Toksoplazma gondii
- Strenotrophomonas maltophilia
- Nokaridya
- Komplike idrar yolu enfeksiyonu

13. Tetrasiklin grubu antibiyotiklerin aşağıdakilerden hangisine karşı etkinliği düşüktür? (Eylül-88)

A) Psödomonas
B) Riketsiya
C) Klamidya
D) Brucella
E) Mikoplazma

Doğru cevap: A

Tetrasiklinler geniş spektrumlu bakteriyostatik antibiyotiklerdir. Ancak tetrasiklinler psödomonas ve proteusa karşı etkisizdir.

TETRASİKLİNLERİN TERCİH EDİLDİĞİ DURUMLAR

- Genellikle hücre içinde yaşayan mikroorganizmlardır.
  - o Brusella, Klamidya, Riketsiya, Mikoplazma, Akne
- İntraabdominal enfeksiyonlar (Tigesiklin)
- Gastrointestinal sistem enfeksiyonları (Kolerada doksisiklin)
- Cinsel yolla bulaşan hastalıklar
  - o C. trachomatis'e bağlı pelvik ve idrar yolu enfeksiyonlarda kullanılırlar (Doksisiklin)
  - o Gonokokal enfeksiyonlarda artık tercih edilmezler
- Şarbon tedavisi ve profilaksisi (Doksisiklin)
- Riketsiyal enfeksiyonlar
- Kuşçu (Chlamydia psittaci) pnömonisi
- Kayalık dağlar ateşi

14. Protein sentezini bozan, ancak ribozoma etki etmeyen antibiyotik aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan-88)

A) Siklohekzimid
B) Kanamisin
C) Streptomisin
D) Azitromisin
E) Neomisin

Doğru cevap: A

Siklohekzimid; Mycomycetes hariç fungus sınıfından bir çok bitkisel fungal parazitlerin üzerinde etkilidir. Fakat hayvan hücrelerindeki ribozomların 60S subünitinde inşa edilen tRNA'ların getirdiği aktive aminoasitlerin bırakılmasını da önler. Böylece protein sentezini bozar fakat ribozoma etki etmez. Diğer antibiyotikler subünitlere bağlanarak yani ribozomlara bağlanarak etki gösterir.

15. Aşağıdakilerden antibiyotiklerden hangisinin kullanımı sonucunda kolestaza bağlı sarılık, hepatite bağlı karaciğer transaminaz enzimlerinde yükselme gelişme olasılığı daha yüksektir? (Nisan 2013)

A) Ampisilin
B) Eritromisin
C) Daptomisin
D) Vankomisin
E) Klindamisin

Doğru cevap: B

Eritromisin'in en önemli yan etkilerinden birisi hepatotoksik olmasıdır. Akut kolestatik hepatit oluşturur. Yine bu ilaç karaciğerdeki sitokrom p450 enziminin inhibitörüdür ve motilin reseptörleri üzerinden mide-barsak boşalmasını hızlandırır.

ÖZELLİKLİ MAKROLİDLER & KETOLİDLER

- Kısa etkili olan: Eritromisin
- Uzun etkili olan, aç karna alınması gereken: Azitromisin
  - o Uzun etkili olmasının nedeni vücutta sekestre olduğu için eliminasyonunun zor olmasıdır
  - o Mg ve Al absorbsiyonunu geciktirir, ancak biyoyararlanımını etkilemez
- Aktif metaboliti olmayan: Eritromisin
- Penisilin allerjisi bulunanlarda kullanılan: Eritromisin
- Difteri taşıyıcılığında tercih edilen: Eritromisin
- Kolestatik hepatit oluştura riski en fazla olan: Eritromisin
- Hepatotoksik etkisi en belirgin olan: Telitromisin
- H. pylori eradikasyonunda kullanılan: Klaritromisin
- Önemli oranda (%20-40) değişmeden böbreklerden atılan: Kalritromisin
- Uzun QT sendromuna neden olabilen, sadece oral formu bulunan: Telitromisin

16. Aşağıdaki ilaçlardan hangisi kolestatik sarılık tablosuna yol açar? (Eylül-96)

A) Asetaminofen
B) Eritromisin
C) Rifampin
D) Karbontetraklorür
E) İzoniazid

Doğru cevap: B

Eritromisin; makrolid grubu antibiyotiklerdendir. Kolestatik sarılığa neden olur. Detaylı bilgi için bir önceki sorunun açıklamasını inceleyiniz.

17. Diabetes mellitus'a bağlı gastroparezinin tedavisinde kullanılan eritromisin'in etki mekanizması aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 2012)

A) Motilin reseptör stimülasyonu
B) Serotonin 5-HT_4 reseptör stimülasyonu
C) Serotonin 5-HT_3 reseptör inhibisyonu
D) Dopamin D_2 reseptör inhibisyonu
E) Muskarinik reseptör stimülasyonu

Doğru cevap: A

Bir makrolid olan eritromisin'in kolestatik hepatit yapması TUS'da daha önceden soruldu. Sorulması muhtemel tek kalan yan etkisi; motilin reseptörleri üzerinden prokinetik etki gösterek mide ve üst GIS boşalmasını hızlandırmasıdır. Bu nedenle diyabetik gastroparezi tedavisinde faydalıdır.

PROKİNETİK ETKİLİ İLAÇLAR

- **Serotonin 5-HT_4 Agonistleri**
  - Günümüzde klinik kullanımda olmayanlar: Sisaprid, Tegaserod, Renzaprin
  - Halen kullanılanlar: Prucaloprid (uzun QT'ye neden olmaz)
- **Motilin Reseptör Agonistleri**
  - Makrolidler (Eritromisin..)
- **Periferik Mü reseptör antagonistleri**
  - Alvimopan, Metilnaltrekson
- **Tip 2 klor kanalı aktivatörleri**
  - Lubiproston
- **Kolesistokinin CCK-A reseptör aktivatörü**
  - Loksiglumid, Deksloksiglumid
- **Guanilil siklaz-C reseptör aktivatörü**
  - Linaklotid
- **Asetilkolin sentez stimülatörü**
  - Dekspantenol

18. Azitromisin ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi doğrudur? (Nisan 2014 Orijinal)

A) Oral absorbsiyonu yavaştır
B) Eliminasyon yarılanma ömrü kısadır
C) Beyin ve BOS dışında tüm vücuda dağılır
D) Büyük ölçüde değişmeden böbreklerden atılır
E) Gıdalarla birlikte alınması emilimini etkilemez

Doğru cevap: C

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

I. Yarılanma ömrü en uzun olan makrolid grubu antibiyotiktir.
II. Beyine yüksek oranda geçer.
III. Fagositlerde yoğunlaşır.
IV. Mikrozomal enzim inhibisyonu oluşturmaz.

Azitromisin ile ilgili olarak hangisi ya da hangileri doğrudur? (Nisan 2014 BENZERİ)

A) I ve II
B) II ve III
C) Yalnız IV
D) I, II ve III
E) I, III ve IV

Doğru cevap: E

Makrolid antibiyotik azitromisinin farmakokinetik özelliklerinin sorgulandığı sınavın zor sorularından birisi.

Makrolid antibiyotikler santral sinir sistemine geçmezler. Bu bilginin bilinmesi aslında sorunun çözülmesi için tek yeter şart.

Diğer şıklar ise azitromisin ile ilgili daha detay bilgiler.

Makrolid antibiyotikler lipofilik yapıda olduklarından eliminasyon yolları safradır ancak bunun istisnası klaritromisindir. Azitromisin de safra ile elimine olur. Azitromisin oral kullanılır, emilimi hızlıdır. Beyin ve BOS dışında tüm vücuda dağılır. Gıdalarla birlikte alınması önerilmez. Dokulara aşırı miktarda dağılır ve fagositik hücrelerde yüksek oranlarda birikim yapar. Makrolidler arasında en uzun etkili olanıdır ve mikrozomal enzim inhibisyonu yapmadığı için ilaç etkileşimine en az girenidir.

19. Psödomembranöz enterokolite en çok neden olan ilaç aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül-88)

A) Kloramfenikol
B) Penisilin
C) Tetrasiklin
D) Sülfonamid
E) Klindamisin

Doğru cevap: E

Klindamisinin yaptığı en ciddi yan etki antibiyotiğe bağlı psödomembranöz enterokolit'tir.

Bu durumu bütün antibiyotikler yapabilirler; en sık yapanlar ise linkozamidler, ampisilin ve sefalosporinler (özellikle seftriakson)'dir. Hastalık insidansının veriliş yolu, total ilaç miktarı ve tedavinin devam süresi ile ilişkisi yoktur. Etiyolojik ajan C. difficile'dir. Tedavisinde oral vankomisin, metronidazol ve fidoksomisin kullanılır.

PSÖDOMEMBRANÖZ ENTEROKOLİT TEDAVİSİ

- **Basit** olgularda ilk seçenek: Metronidazol
- **İleri** olgularda ilk seçenek: Vankomisin (oral)
- Metronidazole **dirençli** olgularda seçenek: Vankomisin (oral)
- En etkin: Vankomisin (oral)
- Antidiyaretiklerin (opioidler) kullanılması kontrendikedir.
- Fidoksomisin de kullanılır.

Kemoterapötikler

20. Disülfiram benzeri reaksiyona neden olan antibakteriyal ilaç aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül 2001)

A) Penisilin G
B) Klindamisin
C) Kloramfenikol
D) Metronidazol
E) Griseofulvin

Doğru cevap: D

Disülfiram; aldehit dehidrogenaz inhibitörüdür. Alkol bıraktırma ilacıdır. Alkol ile birlikte alınınca morbiditeye neden olur.

Disülfiram benzeri reaksiyon oluşturan önemli ilaçlar metronidazol, griseofulvin ve klorpropamid'dir. Griseofulvin; bir antibakteriyal değil, antifungaldir.

Disülfiram Benzeri Reaksiyon Oluşturan İlaçlar

Bu ilaçlar disülfiram gibi aldehit dehidrogenazı inhibe ederek, alkol alan kişide asetaldehit intoksikasyonu oluştururlar

Asetaldehit reaksiyonu kişiyi öldürmez, ancak ciddi bir morbiditeye neden olur. Bunu yapan ilaçlar:

- Antiamibiklerden: **Metronidazol**
- Antibakteriyallerden: **Sefaloprorinler (Sefoperazon, Sefomandol, Sefotetan)**
- Antidiyabetiklerden: **Sulfonilüreler (Klorpropamid, Tolbutamid)**
- Antifungallerden: **Griseofulvin**

21. Adenilasyon, asetilasyon ve fosforilasyon enzimleri ile direnç kazanılan antibiyotik aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan-89)

A) Penisilinler
B) Aminoglikozidler
C) Sefalosporinler
D) Tetrasiklinler
E) Makrolidler

Doğru cevap: B

Spesifik direnç enzimleri her zaman sorulmaya aday bilgilerdir.

Aminoglikozidlere direnç asetilaz, adenilaz ve fosforilaz ile gelişir.

ANTİBİYOTİKLERE KARŞI DİRENÇ ENZİMLERİ

- **Penisilinlere karşı:** Beta-lakatamaz
- **Makrolidlere karşı:** Metilaz
- **Aminoglikozidlere karşı:** Asetilaz, Fosforilaz
- **Kloramfenikole karşı:** Asetil transferaz

İlaçlara karşı mikroorganizmaların geliştirdiği direnç mekanizmaları

İlaç	Direnç Mekanizması
Beta laktamlılar	• Enzim ile inaktivasyon (Beta laktamazlar) • Hedef değişimi (PBP değişimi, mecA geni ??MRSA)
Glikopeptidler	• Hedef molekülün değiştirilmesi (Van A-G direnci)
Aminoglikozidler	• Enzim ile inaktivasyon (Asetil transferaz, Adenil transferaz, Fosfotransferaz)
Tetrasiklinler	• Antibiyotiğin bakteri dışına pompalanması (Efflux)
Koramfenikol	• Enzim ile inaktivasyon (Asetil transferaz)
Makrolidler	• Bakteri ribozomu 50S alt birimindeki 23S RNA'nın adenininde dimetilasyon
Linkozamidler	• Bakteri ribozomunda 50S değişiklikleri • 23S ribozomal alt birim değişimi
Rifampisin	• DNA'ya bağımlı RNA polimeraz enziminde değişiklik
Kinolonlar	• Tek basamaklı spontan mutasyon ile hedef DNA giraz ve topoizomeraz IV enzimlerinde yapısal değişiklik
Sülfonamidler	• Hedef molekülün değiştirilmesi (Yeni bir dihidropteroat sentetaz sentezi)
Trimetoprim	• Hedef molekülün değiştirilmesi (Yeni bir dihidrofolat redüktaz sentezi)

22. Aşağıdakilerin hangisinde bir antimikrobiyal ajan etki göstermediği bir patojenle birlikte verilmiştir? (Nisan- 89)

	Antimikrobiyal ajan	Patojen
A)	İzoniazid + Rifampin	Tüberküloz
B)	Sülfonamid	Nokardia
C)	Primetamin+Sülfonamid	Toksoplazma
D)	Asiklovir	HSV
E)	Kotrimoksazol	Kriptokok

Doğru cevap: E

Trimetoprim+sulfametoksazol (kotrimoksazol) genellikle oral kullanılır. Fırsatçı infeksiyonlardan özellikle Pneumocystis carinii infeksiyonunda IV formları kullanılır. Kriptokok da kullanılmaz.

Kriptokokların tedavisi için antifungaller kullanılır. Bunlardan bazıları şunlardır; Amfoterisin B, Flusitozin, Ketokonazol ve Flukonazol.

KOTRİMOKSAZOLÜN ENDİKASYONLARI

- P. carinii / P. jiroveci
- Toksoplazma gondii
- Strenotrophomonas maltophilia
- Nokaridya
- Komplike idrar yolu enfeksiyonu

23. Aminoglikozid grubu antibiyotikler için aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır? (Eylül 2015 Orijinal)

A) Antibakteriyel etkileri konsantrasyona bağlıdır.
B) Postantibiyotik etkileri belirgindir.
C) Paranteral yoldan verilmeleri uygundur.
D) Bakteriyostatik etkilidirler.
E) Beta-laktam grubu antibiyotiklerle birlikte kullanıldığında bazı bakterilere karşı sinerjistik etki gösterirler.

Doğru cevap D

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Tobramisinin ait olduğu antibiyotik grubu ile ilgili olarak aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır? (Eylül 2015 BENZERİ)

A) Bölünmüş dozlar yerine, tüm dozları günde tek sefer uygulamak toksisitelerini azaltırken, etkinliklerini değiştirmez.
B) %90 oranında böbreklerden glomerüler filtrasyonla atılır.
C) Gastrointestinal sistemden oral alımlarda emilimleri çok azdır.
D) Bakterileri zamana bağlı olarak öldürürler.
E) Protein sentezini irreversıbl inhibe ederler.

Doğru cevap: D

Antibiyotikler konusu içinde önemli bir grup olan ve her zaman soru beklenen aminoglikozidler değişik şekillerde daha önce de sorulmuştur. Burada da birçok genel özelliği bir arada sorgulanmıştır.

- Aminoglikozitler gram negatif aerob bakterilere karşı kullanılan antibiyotiklerdir. Anaerob etkinlikleri yoktur.
- Bakterileri zamana bağlı değil **konsantrasyon bağımlı olarak öldürürler.**
- **Postantibiyotik** etkileri belirgindir. Postantibiyotik etki, antibiyotiğin ortamda olmamasına ya da konsantrasyonunun yetersiz olmasına karşın bakterinin çoğalmasının hala inhibe olmasıdır.
- Lipofilik olmadıkları için gastrointestinal sistemde oral olarak emilimleri çok azdır. **Çoğunlukla intramüsküler** ve **intravenöz yolla** kullanılırlar.
- Aminoglikozitler protein sentezi irreversible inhibe ederler ve **bakterisit** etki oluştururlar. Bu nedenle "D" seçeneği yanlıştır.
- Beta-laktam grubu antibiyotiklerle birlikte kullanıldığında bazı bakterilere karşı **sinerjistik etki** gösterirler. Endokardit bunun güzel örneklerinden birisidir.
- Aminoglikozitleri bölünmüş dozlar yerine, tüm dozları günde tek sefer uygulamak toksisitelerini azaltırken, etkinliklerini değiştirmez
- Aminoglikozitler protein sentezi irreversible inhibe ederler.
- %90 oranında böbreklerden glomerüler filtrasyonla atılır. (streptomisin istisna)

24.

I. Bakterilerde protein sentezini irreversibl olarak inhibe ederler.
II. Renal toksisite yan etkilerinden biridir.
III. Sistemik etki elde edilmek isteniyorsa oral yolla kullanılmaları uygun değildir

Aminoglikozid grubu antibiyotiklerle ilgili yukarıdaki ifadelerden hangileri doğrudur? (Ağustos 2017 Orijinal)

A) Yalnız I
B) Yalnız II
C) I ve III
D) II ve III
E) I, II ve III

Doğru cevap: E

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Aminoglikozid grubu antibiyotiklerle ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi doğrudur? (Ağustos 2017 BENZERİ)

A) Bakterilerde ribozomal protein sentezini geri dönüşümsüz olarak inhibe ederler.
B) Santral sinir sistemine yüksek oranda geçerler.
C) Zamana bağımlı bakterisid etki ederler.
D) Anaerob bakterilere karşı etkilidirler.
E) Sistemik etki elde etmek amacıyla oral yolla kullanımları uygundur.

Doğru cevap: A

Antibiyotikler başlığı altında en çok çıkan soru formatı ".... antibiyotik ile ilgili olarak hangisi doğru/ yanlıştır?" veya "etki spektrumu" veya "advers etkileri" şeklinde olmaktadır. Aminoglikozid antibiyotikler birçok özelliği nedeni ile sıkça soru alan bir başlıktır. Bu soruda bilinmesi istenen, aminoglikozidlerin lokal etki beklentisi dışında sistemik etki elde etmek için oral yolla kullanılam ayacaklarıdır.

AMİNOGLİKOZİTLER

- Streptomisin
- Neomisin
- Amikasin
- Gentamisin
- Kanamisin
- Tobramisin
- Sisomisin
- Netilmisin
- Paromomisin

Etki Mekanizması

Aminoglikozitler **ribozomal proteinlerin 30S subünitine irreversibl bağlanarak protein sentezini baskılarlar.** Streptomisin dışında aminoglikozidler **50S**'e de bağlanırlar.

Direnç Gelişimi:

1. Transferaz enzimi aminoglikozitleri inaktive eder.
2. Adenilasyon, asetilasyon ve fosforilasyon yoluyla da enzimatik olarak inaktive edilir.

Farmakokinetik:

Absorbsiyon: Lipofilik olmadıkları için gastrointestinal sistemde oral olarak emilimleri çok azdır. Oral veya rektal uygulama sonrası verilen dozun %1'den daha azı emilir. Bu nedenle sistemik etki elde etmek amacıyla oral yolla kullanımları uygun değildir. Çoğunlukla intramusküler ve intravenöz yolla kullanılırlar. Paromomisin ve neomisinin oral kullanımı mevcuttur.

Dağılım: Aminoglikozitler yüksek oranda polarite gösteren bileşiklerdir. İnflamasyon olmadığı sürece SSS'ye ve göze geçişleri hemen hemen hiç yoktur.

Metabolizma: %90 oranında böbreklerden glomerüler filtrasyonla atılırlar. Streptomisin en fazla safrayla atılan aminoglikozittir.

Klinik Kullanım:

Aminoglikozitler **gram negatif aerob** bakterilere karşı kullanılan antibiyotiklerdir. **Anaerob etkinlikleri yoktur.**

Bakterileri **konsantrasyon bağımlı** olarak öldürürler **(bakterisid)**. Aynı zamanda **post-antibiyotik** etkileri de mevcuttur.

Advers Etkiler:

- **Ototoksisite:** Duyma kaybı ve vertigo, dengesizlik, ataksi ile giden vestübler hasar aynı anda görülür.
- **Vestibüler toksisite**
- **Nefrotoksisit**
- **Nöromusküler blokaj:** Aminoglikozitler kürar benzeri etki ile blokaj oluştururlar.

25.Aşağıdaki antibakteriyel ilaçlardan hangisinin anaerob bakterilere karşı terapötik etkisi yoktur? (Nisan 2017 Orijinal)

A) Klindamisin **B)** Kloramfenikol
C) Sefoksitin **D)** Gentamisin
E) Ornidazol

Doğru cevap: D

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Aşağıdaki antibakteriyel ilaçlardan hangisi sadece gram negatif aerob bakterilere karşı etkilidir? (Nisan 2017 BENZERİ)

A) Linkomisin B) Kloramfenikol
C) Sefotetan D) Tobramisin
E) Tinidazol

Doğru cevap: D

Antibiyotikler başlığı altında mutlaka bilinmesi gereken ve daha önce de TUS'da birçok kez sorulmuş olan, "aerob ve anaeroblara" etkili ilaçlar tekrar sorgulanmıştır.

Gentamisin aminoglikozid antibiyotiktir. Aminoglikozitler ribozomal proteinlerin 30S subunitine irreversibl bağlanarak protein sentezini baskılarlar. Aminoglikozitler gram negatif aerob bakterilere karşı kullanılan antibiyotiklerdir. Anaerob etkinlikleri yoktur.

Klindamisin linkomisinin türevidir. Bakterilerde 50 S ribozomal alt ünitesine bağlanıp protein sentezini inhibe eder. **Anaerop bakteri enfeksiyonlarının (özellikle bakteroides) tedavisinde kullanılır.** Septik abortus, pelvik apse, akciğer absesi, aspirasyon pnömonisi tedavisi, dental prosedür öncesi endokardit profilaksisinde kullanılır. Gram negatif aerob bütün basiller klindamisin /linkomisine dirençlidir.

Kloramfenikol bakteri ribozomunda protein sentezini 50S alt ünitesine reversibl bağlanarak protein sentezini inhibe eder. Bakteriyostatik etkili geniş spektrumlu antibiyotiktir. **Aerop, anaerop, gram pozitif ve gram negatif bakterilere karşı etkilidir.** Riketsiyal enfeksiyonlar, H. İnfluenza, N. menenjitis ve bazı bakteroides türlerine karşı bakterisid etkilidir. Klamidyaya karşı etkili değildir

Sefoksitin ve **sefotetan**, ikinci kuşak sefalosporindir. **Anaerob bakterilere (B. fragilis dahil) karşı etkinlikleri** nedeniyle peritonit ve divertikülit gibi anaerob enfeksiyon tedavisinde kullanılırlar.

Ornidazol,tinidazol ve metronidazol, anaerob bakteriler, anaerob protozoalara karşı etkin antibiyotiktir. Aerobiklere karşı etkili değildir. Tinidazol ve ornidazol de metronidazolün türevleridir.

Sadece Gram (-) aerob bakterilere karşı etkili antibiyotikler:

- Aztreonam
- Aminoglikozidler
- Polimiksinler

26. Aşağıdaki antibakteriyel ilaçlardan hangisi, nefrotoksik olması nedeniyle böbrek yetmezliği hastaları için diğerlerinden daha sakıncalıdır? (Eylül-89)

A) Amikasin **B)** Rifampin
C) Kloramfenikol **D)** Sefaleksin
E) Ampisilin

Doğru cevap: A

Aminoglikozidlerin, (amikasin...) böbrek proksimal tübülüs hücrelerinde zedelenme ile kendini gösteren nefrotoksik tesirleri vardır. Akut tübüler nekroza benzer bir klinik yaparlar.

Nefrotoksik etkisi ototoksik etkisinin aksine reversibl niteliktedir. En az nefrotoksik olan ise streptomisindir. Ototoksik etkisi en az olan netilmisindir.

Tobramisin; P. aeruginosa'ya en etkilisidir. Amikasin en geniş spektrumludur.

Neomisin; nöromüsküler blokör, ototoksik ve nefrotoksik yan etkileri en fazla olandır.

27. Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda aşağıdaki antibiyotiklerden hangisi diğerlerine göre daha dikkatli kullanılmalıdır? (Şubat 2018 Orijinal)

A) Netilmisin **B)** Ofloksasin
C) Penisilin G **D)** Kloramfenikol
E) Klindamisin

Doğru cevap: A

Kemoterapötikler

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Böbrek yolu ile atılmasının yanı sıra, tedavi dozlarında nefrotoksik etkisi de olduğu için, böbrek fonksiyon bozukluğu olanlarda diğerlerine göre daha belirgin doz kısıtlaması gerektiren antibiyotik aşağıdakilerden hangisidir? (Şubat 2018 BENZERİ)

A) Netilmisin B) Klindamisin
C) Penisilin G D) Kloramfenikol
E) Ofloksasin

Doğru cevap: A

Böbrek fonksiyon bozukluğu durumunda, öncelikle renal yolla atılan ilaçlarda doz kısıtlaması gerekir. Seçeneklerde üç adet renal yolla atılan ilaç vardır ve bunlar netilmisin, penisilin G ve ofloksasindir. Bu bilgi seçenekleri ancak üçe indirmemizi sağlar. Diğerlerine göre daha dikkatli kullanmamızı gerektirecek diğer bir durum olmalıdır ki o da, hastaya ya da ilaca ait bir özelliktir. Hastaya ait bir özellik verilmediğine göre, ilaca ait özellik, ilacın kendi yapısı gereği nefrotoksik olması olabilir. Nefrotoksik bir ilaç böbrek yolu ile atılırken kendi atılımını olumsuz yönde etkileyeceği için, diğerlerine göre daha dikkatli kullanılmalıdır. Seçenekler içinde tedavi dozlarında nefrotoksik olan, bir aminoglikozid olan netilmisindir.

Kloramfenikol ve **klindamisin** karaciğerde metabolize edilen antibiyotiklerdir. Nefrotoksik de değillerdir.

28. Gri bebek sendromuna neden olabilen antibiyotik aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan-90)

A) Tetrasiklin **B)** Kloramfenikol
C) Sülfonamid **D)** Penisilin
E) Aminoglikozid

Doğru cevap: B

Gri bebek (Gray) sendromu ciltte gri renk ile kendini gösteren, solunum ve dolaşım depresyonu, hipotermi, kaslarda gevşeme ve distansiyonla giden ve özellikle prematüre ve yeni doğanda kloramfenikol ile oluşabilen bir sendromdur.

KLORAMFENİKOL

Glukronil transferaz ile metabolize olur. Metabolizması indirekt bilirubin ile koreledir.

- Prematürelerde bebeklerde bu enzim: İmmatürdür
- Bu nedenle prematürelerde doz azaltılmasa gelişen klinik: Solunum ve dolaşım kollabsı (=Gri Bebek sendromu)

29. Prematür bebeklerde ve yenidoğanda; gri bebek sendromuna neden olabilen antibiyotik aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül-94)

A) Ampisilin **B)** Sefazolin
C) Vankomisin **D)** Eritromisin
E) Kloramfenikol

Doğru cevap: E

Spesifik yan etki her zaman sorulmaya adaydır. Kloramfenikol karaciğerde glukronil transferaz ile metabolize edilir. Yenidoğan ve prematürlerde karaciğerde bu enzim tam fonksiyon ile çalışmadığından ve böbrek itrah fonksiyonu iyi gelişmediğinden eliminasyonu yavaşlar. Sonuçta akut solunum dolaşım depresyonu, hipotermi, hipotoni ve distansiyona sebep olarak gri bebek sendromuna neden olur.

KLORAMFENİKOL

- Yapısı: Lipofiliktir
- Oral biyoyararlanımı: Yüksektir
- Kan-organ bariyerlerinden geçişleri: İyidir
- Süte, plasentadan bebeğe, subkonjonktival enjeksiyonda aköz hümöre geçişi: Yüksektir
- Plazma proteinlerine bağlanma oranı: Yüksektir
- H. influenza menenjiti tedavisinde: İyi tercihtir.

30. Yaygın olarak doza bağımlı kemik iliği baskılanmasına ve idiosenkratik aplastik anemiye neden olan antibiyotik aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 2012)

A) Klaritromisin **B)** Klindamisin
C) Kloramfenikol **D)** Siprofloksasin
E) Gentamisin

Doğru cevap: C

Kloramfenikol artık kullanımı oldukça kısıtlı bir antibiyotiktir. Önemli yan etkileri çoktur. ***Detaylı bilgi için bir önceki sorunun açıklamasını inceleyiniz.***

31. Riketsiyoz tedavisinde aşağıdakilerden hangisi kullanılır? (Nisan-90)

A) Tetrasiklin **B)** Ampisilin
C) Amfoterisin B **D)** Gentamisin
E) Penisilin

Doğru cevap: A

Riketsiyal hastalıklar ateş, döküntü ve eklem yerlerinde ağrı ile karakterize hastalıklar grubundadır. Bit, kene gibi aracılarla taşınırlar.

Riketsiyoz tedavisinde en çok kullanılan ilaç tetrasiklindir. Tetrasiklin yoksa streptomisin kullanılabilir. Ayrıca kloramfenikol de kullanılabilecek ilaçlardandır.

TETRASİKLİNLERİN TERCİH EDİLDİĞİ DURUMLAR

- Genellikle hücre içinde yaşayan mikroorganizmlardır.
  - o Brusella, Klamidya, Riketsiya, Mikoplazma, Akne
- İntraabdominal enfeksiyonlar (Tigesiklin)
- Gastrointestinal sistem enfeksiyonları (Kolerada doksisiklin)
- Cinsel yolla bulaşan hastalıklar
  - o C. trachomatis'e bağlı pelvik ve idrar yolu enfeksiyonlarda kullanılırlar (Doksisiklin)
  - o Gonokokal enfeksiyonlarda artık tercih edilmezler

- Şarbon tedavisi ve profilaksisi (Doksisiklin)
- Riketsiyal enfeksiyonlar
- Kuşçu (Chlamydia psittaci) pnömonisi
- Kayalık dağlar ateşi

32. Meningokoksemi profilaksisinde kullanılan antibiyotik aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan-90)

A) Ko-trimoksazol
B) Rifampisin
C) Penisilin
D) Kloramfenikol
E) Tetrasiklin

Doğru cevap: B

Meningokoksemi profilaksisinde rifampisin çok etkilidir. H. influenzae menenjitinde de profilakside kullanılır. Son dönemde proflakside seftriakson ve sefotaksim de kullanılmaktadır.

Rifampisin tüberküloz tedavisinde izoniyazitten sonra ikinci önemli ilaçtır. Hepatotoksik etki potansiyeli vardır. Oral kontraseptiflerin etkisini azaltırlar ve gebelerde ilk trimesterde zorunlu olmadıkça verilmemelidir.

33. Ribozomda 50S'e bağlanarak protein sentezini inhibe eden antibiyotik aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül-90)

A) Streptomisin
B) Tetrasiklin
C) Kloramfenikol
D) Doksisiklin
E) Seftriakson

Doğru cevap: C

"Protein sentez inhibitörü olan antibiyotikler" başlıklı şekile bakınız.

34. Aşağıdakilerden hangi antibiyotik 30S'e bağlanmayı engelleyerek etki gösterir? (Eylül-90)

A) Linkomisin
B) Puromisin
C) Kloramfenikol
D) Tetrasiklin
E) Eritromisin

Doğru cevap: D

Tetrasikler; 30S'e bağlanarak etki eder. ***Detaylı bilgi için bir önceki sorunun açıklamasını inceleyiniz.***

35. Aşağıdaki antibiyotiklerden hangisi protein sentezini inhibe ederek etki gösterir? (Eylül-90)

A) Ampisilin
B) Aztreonam
C) Ofloksasin
D) Azitromisin
E) Sikloserin

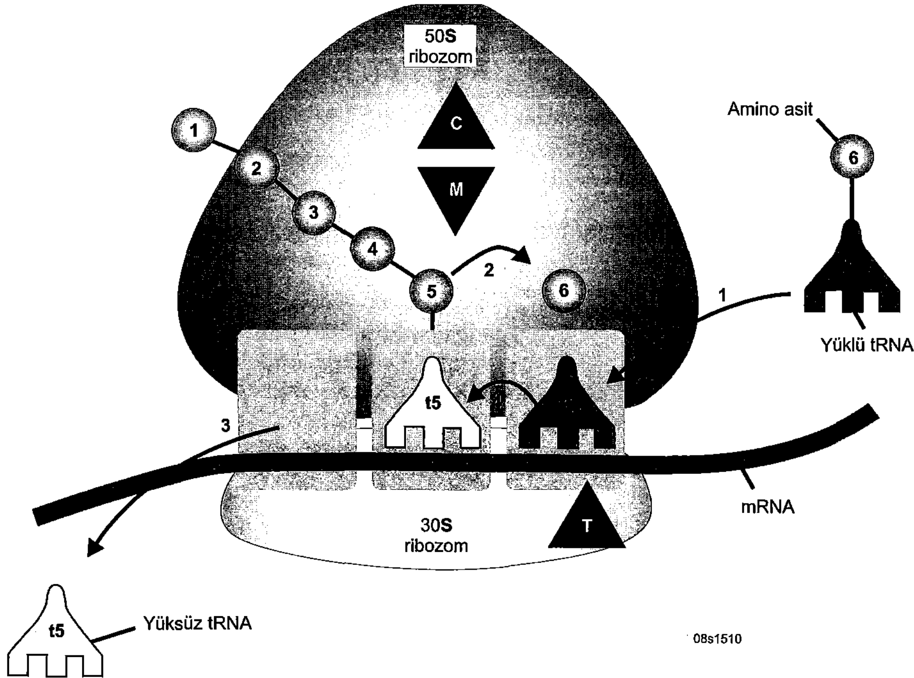
Doğru cevap: D

Azitromisin; makrolid grubu üyesidir. 50S'e bağlanarak etki eder.

Ampisilin, aztreonam ve sikloserin'in hedefi hücre duvarıdır.

Ofloksasin; DNA sentezini hedef alır.

- **30S'e etki edenler**: Aminoglikozidler (inisiasyonu inhibe ederler), Tetrasiklinler (elognasyonu inhiber ederler)
- **50S'e etki edenler:** Aminoglikozidler, Linezolid (inisiasyonu inhibe eder), Translokasyonu inhibe edenler (Makrolidler, Ketolidler, Linkozamidler, Streptograminler)



C: Kloramfeniol, M: Makrolidler, T: Tetrasiklinler, 1: Yüklü tRNA'ların bağlanması, 2: Transpeptidasyon, 3: Yüksüz tRNA'nın ayrılması, 4: Translokasyon

Protein sentez inhibitörü olan antibiyotikler

36. Aşağıdaki antibiyotiklerden hangisi; ribozomlarda protein sentezine etkisi bakımından; kloramfenikole benzer? (Eylül-91)

A) Sefalotin
B) Amfoterisin B
C) Sülfadiazin
D) Rifampisin
E) Eritromisin

Doğru cevap: E

Kloramfenikol 50S subünite bağlanarak protein sentezini inhibe eder. Eritromisin de 50S subünite bağlanarak protein sentezini inhibe eder.

Sülfadiazin bakterinin ara metabolizmasını bozan bir sülfonamid türevidir.

Rifampisin RNA polimerazı inhibe eder.

Sefalotin bir sefalosporindir, hücre duvar sentez inhibitörüdür.

37. Penisilinaza dirençli antibiyotik aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül-90)

A) Penisilin G
B) Ampisilin
C) Penisilin V
D) Karbenisilin
E) Metisilin

Doğru cevap: E

Penisilinaz (beta laktamaz)'a dirençli en önemli penisilinler; metisilin ve nafsilin'dir.

ÖZELLİKLİ PENİSİLİNLER

- Kısa etkili olan: Metisilin
- Uzun etkili olan: Benzatin Penisilin G
- Nefrotoksik (= interstiyel nefrit) etkisi belirgin olan: Metisilin
- Hepatotoksik etkisi belirgin olan: Oksasilin
- Psödomembranöz enterokolit yapabilen: Ampisilin
- Psödomonasa & Klebsiella'ya etkili olanlar: Piperasilin, Mezlosilin, Tikarsilin, Karbenisilin, Azlosilin
- Plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanan, Safra yolu (%90) ile atılan: Nafsilin
  - o Stafilokokal menenjitlerde BOS'ta etkin konsantrasyonlara ulaşır
- Aside dayanılklı olan, oral yoldan kullanılabilen: Penisilin V
  - o Genellikle aside dayanıklı olmadıkları için aç karna alınmaları gerekir. Çünkü yemekle birlikte mide asit sekresyonu hızla artar.
- Oral biyoyararlanımı düşük olduğu için parenteral kullanılanlar: Tikarsilin, Mezlosilin, Piperasilin, Metisilin
- Oral biyoyararlanımı en iyi olan, yiyecekler ile absorbsiyonu azalmayan: Amoksisilin
- Geniş spektrumlu (gram negatif etkinliği) olan: Pivmecillinam (aktif metaboliti: mecillinam)
- Yoğun miktarda Na^{+} içerdiği için hipernatremi ve hipokalemi yapan: Karbenesilin

38. Aşağıdaki hastalıkların hangisinde; penisilin kullanımı endike değildir? (Nisan-91)

A) Meningokoksik menenjit
B) Antraks
C) Kolera
D) Gazlı gangren
E) Pnömokoksik pnömoni

Doğru cevap: C

Kolerada sıvı elektrolit dengesi sağlanır. Tedavide ilk tercih edilecek antibiyotik tetrasiklindir.

PENİSİLİNLERİN ENDİKASYONLARI

- Pneumokokal enfeksiyonlar: Pnömoni, Menenjit
- Streptekokal enfeksiyonlar: Faranjit, Toksik şok sendromu, Nekrotizan fasiit, Menenjit
- Anaerobik enfeksiyonlar (B.fragilis hariç)
- Meningekok enfeksiyonları
  - o Artık gonokok enfeksiyonlarında tercih edilmiyor
  - o Gonokoklarda terrcih günümüzde seftriakson'dur
- Sifliz (Treponema pallidum; yavaş bölünen bir mikroorganizma olduğu için tedavide salınımı yavaş ve uzun süren benzatin penisilin daha iyi bir seçenektir)
- Aktinomikozis
- Difteri
- Şarbon: Sporadik vakalarda tercih edilirler. Salgında kinolonlar kullanılır.
- C. perfiringes (Gazlı gangren, Nekrotizan enterokolit) (C. tetani'de kullanılmaz)
- Listeria monositogenez
- Lyme hastalığı (veya tetrasiklin)

39. Beta-laktam grubunda olmayan antibiyotik; aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan-91)

A) Sefaperazon
B) İmipenem
C) Aztreonam
D) Doksisiklin
E) Ampisilin

Doğru cevap: D

Doksisiklin beta laktam değil tetrasiklinler grubundadır.

BETA-LAKTAM GRUBU ANTİBİYOTİKLER

İlaçlar: Penisilinler, Sefalosporinler, Karbapenemler, Aztreonam (Monobaktam)

- Sıkça beta laktamaz direnci gelişenler: Penisilinler, Sefalosporinler
- Beta laktamazlara dirençli olanlar: Karbepenemler, Aztreonam
- Grup içinde en geniş spektrumlu olanlar: Karbapenem'lerdir
  - o Ancak; MRSA etkinlikleri yoktur. Stenotrophomonas maltophlia; karbapeneme doğal dirençlidir.

Beta-Laktamların Ortak Özellikleri

- Yapısal benzerlik: Beta laktam halka içerirler
- Etki mekanizma benzerliği: Hücre duvar sentez inhibisyonu yaparlar

40. Aztreonamla ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır? (Eylül 2013 Orijinal)

A) Sadece parentral yolla kullanılır
B) Beta laktam grubundan bir ilaçtır
C) Büyük bir kısmı böbreklerden değişmeden atılır
D) Antibakteriyel etkisine hızlı direnç gelişmez
E) Anaerob bakterilere etkilidir

Doğru cevap: E

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Monobaktam grubu antibiyotik ile ilgili olarak aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır?** (Eylül 2013 BENZERİ)
>
> A) Beta laktam antibiyotikler içinde en dar spektrumlu olanıdır.
> B) Etki spektrumu aminoglikozidlere benzer.
> C) Penisilin alerjisi olan hastalarda kullanılabilir.
> D) Gram (+) bakterilere karşı etkilidir.
> E) Yarılanma ömrü 1.7 saattir.
>
> ***Doğru cevap: D***

Aztreonam beta laktam grubu antibiyotiklerdendir. Sadece Gr (-) aerobik bakterilerin tedavisinde kullanılır. Anaerob'lara ve gram (+)'lere etkili değildir.

AZTREONAM

- Diğer β-laktamlarla çapraz reaksiyona girmez ve penisilin ve sefalosporin (seftazidim hariç) alerjisi olan hastalarda kullanılabilir.
- Beta-laktam antibiyotikler içinde; en dar spektrumlu olandır.
- Aztreonam sadece gram negatif aerob bakterilere (pseudomonas ve serratia dahil) etkilidir. Gram pozitif ve anaerob etkinliğe sahip değildir (Aminoglikozidler gibi).
- Aztreonam monobaktam grubunun tek üyesidir ve monosiklik betalaktam halkasına sahiptir
- Yarılanma ömrü 1.7 saattir.
- Renal yolla atılır.
- Nefrotoksik ve ototoksik değildir.
- İntramusküler ve intavenöz yolla kullanılır.
- Antibakteriyel etkisine hızlı direnç gelişmez

41. Aşağıdaki ilaçlardan hangisinin stafilokoklara karşı etkinliği yoktur? (Nisan 2015 Orijinal)

A) Aztreonam
B) Oksasilin
C) Nafsilin
D) Moksifloksasin
E) Sefazolin

Doğru cevap: A

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Aşağıdaki ilaç çiftlerinden hangisinin gram pozitif bakterilere (stafilokoklara) karşı etkinliği yoktur?** (Nisan 2015 BENZERİ)
>
> A) Aztreonam - Amikasin
> B) Oksasilin - Ampisilin
> C) Nafsilin - Vankomisin
> D) Gatifloksasin - Amoksisilin
> E) Sefazolin - Seftabiprol
>
> ***Doğru cevap: A***

Antistafilokok antibiyotiklerin sorgulandığı bir "etki spektrumu" sorusudur.

Aztreonam, oldukça dar spektrumlu bir beta laktam antibiyotiktir. Sadece gram negatif aoerob bakterilere (pseudomonas ve serratia dahil) etkilidir. Gram pozitif ve anaerob etkinliğe sahip değildir. Stafilokoklar gram pozitif bakterilerin bir cinsi olduğundan A seçeneği doğru cevaptır.

Aminoglikozidlerde (amikasin...) aztreonam gibi sadece gram (-) aerob bakterilere karşı etkilidir. Gram pozitif ve anaerob etkinliğe sahip değildir.

Anti stafilokok aktivitesi olan penisilinler, metisilin, nafsilin, oksasilin, kloksasilin ve dikloksasilindir. Bu nedenle B ve C seçeneği doğru değildir.

Moksifloksasin, fluorokinolon grubundan bir antibiyotiktir. Levofloksasin, gatifloksasin, gemifloksasin, and moksifloksasin gram pozitif etkinlikleri artırılmış olan gruptur ve respiratuar kinolonlar olarak da adlandırılır. S.Pnömonia ve bazı stafilokoklara karşı etkinlikleri vardır.

Sefazolin, 1. jenerasyon sefalosporinler grubundandır. Bu grup gram pozitif bakterilere karşı (pnomokok, streptokok, stafilakok) karşı etkilidirler.

Sadece Gram (-) Aerob Basil Tedavisinde Kullanılan Üç Antibiyotik:

- Aztreonam
- Aminoglikozid
- Polimiksin B

42. PABA (p-amino benzoik asit) antimetaboliti olan antibiyotik; aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan-91)

A) Penisilin
B) Piperasilin
C) Tetrasiklin
D) Sülfonamid
E) Metisilin

Doğru cevap: D

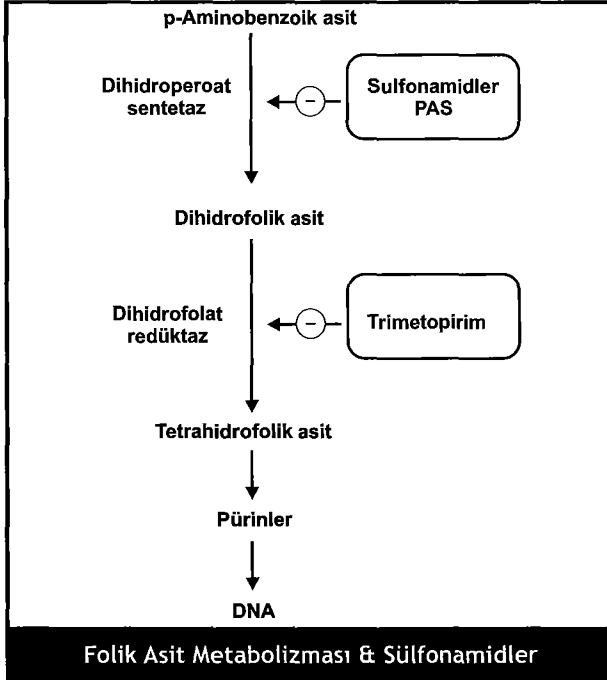
Sülfonamidler PABA antimetabolitidir. PABA'yla yarışarak dihidropteroat sentetaz'ı inhibe ederler.

SÜLFONAMİDLER

Preperatlar: Sulfadoksin, Sulfametoksazol, Sulfasitin, Sulfametizol, Sulfatalidin, Sulfapridin

Sulfonamidlerin Hedefi: Folik asit metabolizmasıdır

- PABA antimetabolitidirler
- İnhibe ettikleri enzim: Dihidropteroat Sentetaz'dır



Folik Asit Metabolizması & Sülfonamidler

43. Aminoaçil transferaza benzeyerek t-RNA'yı etkileyip; ribozomda protein sentezini bozan antibiyotik aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül-91)

A) Beta-laktam
B) Makrolid
C) Ampisilin
D) Tetrasiklin
E) Aminoglikozid

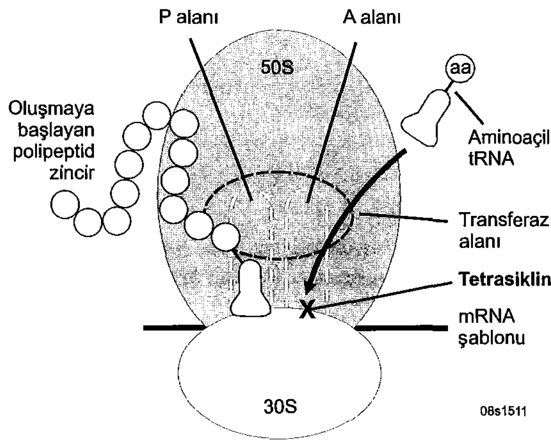
Doğru cevap: D

Tetrasiklinler 50S subünitin akseptör noktasına aminoaçil transfer RNA'nın bağlanmasını bloke eder, ama kendisi 30S'e bağlanır ve protein sentezini bozar.

Aminoglikozidler de hem 30S hem de 50S subünite bağlanabildiklerinden diğer protein sentezini inhibe edenlerin aksine bakterisidal etki gösterir. Yalnız streptomisin sadece 30S alt birimine bağlanabilir.

Beta-laktam ve ampislin'in hedefi hücre duvarıdır.

☑ Tetrasiklinler, 30S'lik alt birime bağlanarak yüklü tRNA'ların A (Acceptor: Kabul) alanına bağlanmasını engeller (elognasyon inhibisyonu).



Tetrasiklinlerin Etki Mekanizması

44. Difteri tedavisinde aşağıdaki kombinasyonlardan hangisi uygundur? (Nisan-92)

A) Antitoksin + Penisilin
B) Penisilin + Eritromisin
C) Kloramfenikol + Streptomisin
D) Antitoksin + Aminoglikozid
E) Aşı + Yatak istirahati

Doğru cevap: A

Difteri tedavisinde amaç dolaşımdaki toksini etkisiz hale getirip daha sonra etkeni ortadan kaldırmaktır.

Antitoksin: 20.000 U İM

Antibiyotik: Penisilin: 600.000 U iki hafta verilir. Profilakside eritromisin (makrolid) tercih edilir.

45. Aşağıdakilerden hangisi aminoglikozid değildir? (Nisan-92)

A) Streptomisin
B) Neomisin
C) Tobramisin
D) Kanamisin
E) Eritromisin

Doğru cevap: E

Eritromisin aminoglikozid değil makroliddir. Özellikle penisilin allerjisi olanlarda kullanılabilir.

AMİNOGLİKOZİDLER

Preperatlar: Amikasin, Gentamisin, Tobramisin, Neomisin, Streptomisin, Kanamisin, Netilmisin, Sisomisin

Hedef: Protein sentezidir

- 50S ve 30S üzerinden etki ederler: **Bakterisid** etki oluştururlar. **İnisiasyon** dönemini inhibe ederler. Ancak streptomisin sadece 30S'e etki eder, bakteriostatik etkilidir.

46. Aminoglikozidler ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır? (Nisan 2012)

A) Bakteri ribozomlarının 30S alt birimine bağlanarak etki gösterirler.
B) Sistemik etki elde etmek için parenteral yolla verilir.
C) Gram negatif basillere etkilidirler.
D) Büyük ölçüde karaciğerde metabolize edilerek vücuttan uzaklaştırılırlar.
E) Ototoksik etkileri vardır.

Doğru cevap: D

Aminogliozidler, genellile metabolize edilmeden böbreklerden idrar yolu ile atılan ilaçlardır.

AMİNOGLİKOZİDLER

Yapıları: Genellikle hidrofiliktir (polar = iyonize) (Streptomisin lipofliktir)

- Oral biyoyararlanımları: Düşüktür
    - o Bu nednele genellikle paranteral yoldan uygulanırlar.

- Plazma proteinlerine bağlanma oranları: Düşüktür
  - o Bu nedenle intoksikasyonlarında diyaliz etkilidir
- **Genellikle elimine oldukları organ:** Böbrektir
- **Vücuda dağılımları:** Sınırlıdır
- **Kan-organ bariyerlerinden geçişleri:** Sınırlıdır
- **SSS enfeksiyonlarında:** İntratekal kullanım gerekebilir

Özellikli Aminoglikozidler

- **Safra ile atılan, lipofilik olan, tüberkülozda kullanılan:** Streptomisin
  - o Plazma proteinlerine bağlanma oranı yüksektir
  - o Oral absorbsiyonu iyidir. İdrar yolu efenksiyonlarında tercih edilmez.
  - o Tularemi ve Burucella gibi hücre içi patojenlere etkindir.
- **Psödomonas'a etkili olan:** Tobramisin
  - o Kistik fibrozisli hastaların akciğer enfeksiyonlarında inhaler yoldan uygulanır.
- **Geniş spektrumlu + Direnç gelişimi az olan:** Amikasin
  - o Bu nedenle ampirik tedavide tercih edilen: Amikasin
- Çok toksik olduğu için paranteral yoldan uygulanmayan: Neomisin
- **Cerrahi öncesi bağırsak/mesane temizliğinde kullanılan:** Neomisin
  - o Bu amaçla genellikle eritromisin ile kombine edilir.
- **Bir dönem hepatik komada koliform florayı baskılayıp amonyak üretimini azaltmak için kullanılan:** Neomisin (Ancak günümüzde bu endikasyonla artık laktuloz kullanılmaktadır)
  - o **Hepatik ensefalopatide günümüzde adjuvan olarak kullanılan:** Kanamisin
- **İdrar yolu enfeksiyonu tedavisinde kullanılan:** Gentamisin
- **Tularemi, Lepra ve Tüberküloz tedavisinde tercih edilen:** Streptomisin
- **Yenidoğanda sağırlığa neden olduğu için gebelerde kullanılmaması gereken:** Streptomisin
- **Visseral laşmanyozis tedavisinde kullanılan (antiamibik, antihelmintik):** Paromomisin
- **En fazla cilt reaksiyonu oluşturan:** Neomisin

47. Tedavide sülfonamidlerin tercih edilmediği patojen; aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül-92)

A) Stafilokok B) Streptokok
C) Klamidya D) Neisseria
E) Ricketsia

Doğru cevap: E

Riketsiya enfeksiyonlarında tetrasiklinler veya kloramfenikol tercih edilir. Sülfonamidler kontrendikedir; enfeksiyonu agreve edebilir.

SÜLFONAMİDLER

Preperatlar: Sulfadoksin, Sulfametoksazol, Sulfasitin, Sulfametizol, Sulfatalidin, Sulfapridin

Sulfonamidlerin Hedefi: Folik asit metabolizmasıdır

- PABA antimetabolitidirler

İnhibe ettikleri enzim: Dihidropteroat Sentetaz'dır

Özellikli Sülfonamidler

- Yanık tedavisinde: Gümüş sulfadiazine kullanılır
- **Uzun etkili olan:** Sulfadoksin
- **Toksoplazma tedavisinde:** Sulfadiazin (+ Primetamin)
- **Malarya tedavisinde:** Sulfadoksin (+Primetamin)
- **P. carini tedavisinde:** Sulfametoksazol
- **İmmünsüpresan etkisi olan, oral yoldan absorbe olmayan:** Sülfasalazin
  - o **Bu nedenle Ülseratif Kolit / Crohn tedavisinde kullanılan:** Sulfasalazin'dir.
  - o Bağırsaktaki bakterilerce sulfapridin ve 5-ASA'ya dönüştürülür.
  - o Sulfa grubuna karşı allerjisi olanlarda, olsalazin kullanılır.

48. Sulfonamid grubu ilaçlar aşağıdaki enfeksiyon etkenlerinden hangisine karşı etkili değildir? (Nisan 2017 Orijinal)

A) Nocardia B) Rickettsia
C) Actinomyces D) Escherichia coli
E) Shigella

Doğru cevap: B

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Riketsiya enfeksiyonu olan bir hastada hangi antibiyotiğin kullanımı sırasında riketsiya inhibe olmaz tam tersine stimüle olur?** (Nisan-2017 benzeri)
>
> A) Kloramfenikol B) Sülfonamid
> C) Eritromisin D) Doksisiklin
> E) Tigesiklin
>
> ***Doğru cevap: B***

Çoğunlukla kombine olarak kullanılan bir grup olan sülfonamidlerin geniş bir etki spektrumu vardır ve bu soruda etkisiz olduğu enfeksiyon sorulmaktadır.

Riketsia sülfonamidler tarafından inhibe edilmez, tam tersine stimüle edilir.

PABA analoğu olan sülfonamidler dihidropteroat sentaz enzimini inhibe ederek folat üretimini bakteride baskılarlar ve tek başlarına nadir olarak kullanılır.

Sülfonamidler **klamidya, E coli, klebsiella, salmonella, shigella**'ya karşıda etkilidir.

Trimetoprim-sulfamethoksazol kombinasyonu ise pnömosistis carini (P. jiroveci) pnömonisi, toksoplazma, nokardia enfeksiyon tedavisinde kullanılır.

Doksisiklin ve **tigesiklin**, tetrasiklin grubu antibiyotiklerdendir ve riketsiya tedavisinde kullanılırlar.

Kloramfenikol ve makrolid grubundan olan **eritromisin** de riketsiya tedavisinde etkili olan protein sentez inhibitörü antibiyotiklerdir.

49. Aşağıdaki antibiyotiklerden hangisi, kürarizan ilaçların nöromüsküler bloke edici etkilerini arttırır? (Nisan-92)

A) Streptomisin
B) Penisilin G
C) Ampisilin
D) Tetrasiklin
E) Kloramfenikol

Doğru cevap: A

Kürarizan ilaçlar nöromüsküler bloke edici etkilerini asetilkolin ile yarışarak gösterirler. Asetilkolinin kas end-plağı üzerindeki etkisini azaltırlar veya tamamen engellerler. Depolarizasyonsuz bu blok şekline de kürarizan etki denir. Neomisin, streptomisin ve diğer aminoglikozid antibiyotikler ve polimiksinler nöromusküler kavşakta asetilkolin salıverilmesini azaltarak ve kısmen de kas taban plağını stabilize ederek depolarizasyonsuz blok yapan ilaçların yaptığı felci potansiyelize ederler.

50. Aşağıdaki antibiyotiklerden hangisi nöromüsküler blokaj yapar? (Nisan-92)

A) Eritromisin
B) Tetrasiklin
C) Gentamisin
D) Sefatin
E) Kloramfenikol

Doğru cevap: C

Gentamisin; aminoglikozid grubu içinde bulunan antibiyotiklerdendir. Aminoglikozidler ve linkozamidler iki önemli nöromusküler blokaj yapabilen antibiyotiklerdir.

51. Streptokok pnömonisinde kontrendikasyon yok ise; ilk seçilecek ilaç aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 92)

A) Kloramfenikol veya gentamisin
B) Sefalotin veya tetrasiklin
C) Eritromisin veya penisilin
D) Penisilin veya sefalotin
E) Tetrasiklin veya streptomisin

Doğru cevap: C

Streptokok pnömonisinde ilk seçilecek halen penisilindir. Penisiline allerjisi olanlara eritromisin uygulanır.

ANTİMİKROBİYAL PROFİLAKSİ

- **Rutin cerrahi (kardiyak, torasik, vasküler, kraniotomi, ortopedik, safra, gastroduodenal, hsterektmi, sezeryan, baş-boyun):** Sefazolin
- **Kolorektal cerrahi (elektif):** Eritromisin + Neomisin
- **Kolorektal cerrahi (acil, obstrüksiyon, appendektomi):** Sefoksitin
- **Şarbon:** Siprofloksasin / Doksisiklin
- **Kolera:** Tetrasiklin
- **Difteri:** Penisilin / Eritromisin
- **Genital / Perinatal herpes:** Asiklovir
- **Grup B streptekok:** Ampisilin
- **H. influenza / Meningekok:** Rifampin
- **HIV enfeksiyonu:** Tenofovir / Emtrisitabin + Raltegravir
- **Influenza A & B:** Oseltamivir
- **Malarya:** Klorokin
- **Malarya (klorokine rezistans varsa):** Meflokin, Doksisiklin veya Atovakuon/Proguanil
- **Plague:** Tetrasiklin
- **Otitis media:** Amoksisilin
- **Pneumokoksemi:** Penisilin
- **Romatizmal ateş:** Benzatin penisilin
- **Pertussis (Boğmaca):** Azitromisin
- **Tüberküloz:** İzoniazid, Rifampin, Pirazinamid
- **Rekürren idrar yolu enfeksiyonu:** Kotrimoksazol
- **Endokardit:** Amoksisilin, Klindamisin
- **Grup B streptokok:** Ampisilin, Penisilin
- **Rekürren idrar yolu enfeksiyonu:** Trimetoprim-Sulfametoksazol
- **Toksoplazma:** Trimetoprim-Sulfametoksazol
- **Meningekok:** Rifampin, Siprofloksasin, Seftriakson
- **Mycobacterium avium kompleks (CD <75/uL):** Azitromisin, Klaritromisin, Rifabutin

52. Brucellada ilk tercih antibiyotik kombinasyonu aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan-92)

A) Ampisilin+Tetrasiklin
B) Ampisilin+Kloramfenikol
C) Ko-trimoksazol+Kloramfenikol
D) Tetrasiklin+Streptomisin
E) Kloramfenikol+Tetrasiklin

Doğru cevap: D

Brucella gram (-) intrasellüler yerleşimli ve ondülan ateşe sebep olan bir bakteridir. Tedavide tetrasiklin (doksisiklin) ilk ilaçtır. Ancak relapsı önlemek için rifampisin ya da aminoglikozid (streptomisin) eklenir.

Kemoterapötikler

Antibakteriyel İlaç Tercihleri	
Moraxella (Branhamella) catarrhalis Pseudomonas (Burkholderia) cepacia Xanthomonas (Stenotrophomonas) maltophilia	Kotrimoksazol
E coli Klebsiella Proteus	Sefalosporin (I. ve II. kuşak) Kotrimoksazol
Neisseria gonorrhoeae	Seftriakson, Sefiksim
Neisseria meningitides	Penicillin G
Shigella Salmonella	Kinolon
Campylobacter jejuni	Eritromisin / Azitromisin
Brucella	Doksisiklinne + Rifampin / Aminoglikozid
Helicobacter pylori	PPI +Amoksisilin +Klaritromisin
Vibrio Klamidya trachomatis/ pneumoniae/psittaci Mycoplasma pneumoniae Borrelia recurrentis/burgdorferi	Tetrasiklin
Bacillus (Şarbon hariç), MRSA	Vankomisin
Şarbon basili	Penisilin, Kinolon
Mycobacterium leprae	Dapson + Rifampin + Klofazimin
Mycobacterium tuberculosis	İzoniazid+Rifampin+Etambutol+Pirazinamid
Blastomyces Candida Cryptococcus Coccidioides immitis Histoplasma capsulatum Sporothrix schenkii	Amfoterisin B
Clostridium difficile Bacteroides fragilis Fusobacterium, Prevontella Porphyromonas	Metronidazol
Aspergillus	Vorikonazol
Leptospira Treponema Streptococcus	Penisilin
Nocardia	Sulfadiazin
Legionella	Azitromisin

53. Ko-trimoksazol (trimetoprim-sülfametoksazol) kullanımı sırasında en çok görülen yan etki aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan-92)

A) Deri döküntüleri
B) Aplastik anemi
C) Hemolitik anemi
D) Makrositer anemi
E) Lökopeni

Doğru cevap: A

Kotrimoksazol'un en az öneme sahip; ancak en sık yan etkisi cilt döküntüleridir.

KOTRİMOKSAZOL

İçerik: Trimetopirim + Sülfametoksazol

- Vücuda dağılımı (SSS dahil) iyidir

Kotrimosazolün Hedefi: Folik asit metabolizmasıdır

- **Trimetopirim:** Dihidrofolat redüktaz inhibitörüdür
- **Sülfametoksazol:** Dihidropteroat sentataz inhibitörüdür
  - o Tetrahidrofolik asit üretilemez, dolaylı bir şekilde DNA sentezi baskılanır

Kotrimosazolün Endikasyonları

- P. carinii / P. jiroveci
- Toksoplazma gondii
- Strenotrophomonas maltophilia
- Nokaridya
- Komplike idrar yolu enfeksiyonu

Kotrimoksazolün Yan Etkileri

- Dermatolojik (deri döküntüleri) (en sık)
- Gastrointestinal (bulantı-kusma)
- Hematolojik (megaloblastik anemi, lökopeni, trombositopeni)
- Pnömokoksik pnomönili hastalarda ilaç ateşi

54. Beta-laktam olmayan ilaç; aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül-92)

A) Saralazin
B) Piperasilin
C) Mezlosilin
D) Metisilin
E) Dikloksasilin

Doğru cevap: A

Saralazin; anjiyotensin II AT1 reseptör antagonisti antihipertansif ilaçtır.

BETA-LAKTAM GRUBU ANTİBİYOTİKLER

- Penisilinler, Sefalosporinler, Karbapenemler, Aztreonam (Monobaktam)
- Sıkça beta laktamaz direnci gelişenler: Penisilinler, Sefalosporinler
- Beta laktamazlara dirençli olanlar: Karbepenemler, Aztreonam

55. Beyin-omurilik sıvı geçişi en az olan antibiyotik aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül-92)

A) Kloramfenikol
B) Gentamisin
C) İzoniazid
D) Ko-trimoksazol
E) Sulfametoksazol

Doğru cevap: B

Aminoglikozidler lipofilik değillerdir. Dolayısıyla santral sinir sistemine geçemezler ve oral yolla kullanıldıklarında emilmezler. Neomisin hariç tüm aminoglikozidler parenteral kullanılır. Bütün vücut sıvılarına çok iyi geçmelerine rağmen BOS'a geçemezler.

Aminoglikozidlerin Yapıları

- Genellikle hidrofiliktir (polar = iyonize) (Streptomisin lipofliktir)
- Oral biyoyararlanımları: Düşüktür
    - o Bu nednele genellikle paranteral yoldan uygulanırlar
- Plazma proteinlerine bağlanma oranları: Düşüktür
    - o Bu nedenle intoksikasyonlarında diyaliz etkilidir
- Genellikle elimine oldukları organ: Böbrektir
- Vücuda dağılımları: Sınırlıdır
- Kan-organ bariyerlerinden geçişleri: Sınırlıdır
- SSS enfeksiyonlarında: İntratekal kullanım gerekebilir

56. Nalidiksik asit etkisini nasıl gösterir? (Nisan-91)

A) DNA giraz inhibisyonu
B) DNA polimeraz inhibisyonu
C) RNA giraz inhibisyonu
D) DNA'ya bağlı RNA polimeraz inhibisyonu
E) Hücre duvarının sentezini engelleyerek

Doğru cevap: A

Nalidiksik asit I. kuşak kinolonlar grubundan geniş spektrumlu bir antibiyotiktir. Bakterilerin sitoplazması içine girerek DNA giraz enzimini inhibe eder.

FLUOROKİNOLONLAR

Kinolonların Hedefi: Nükleik asit sentezidir

- İnhibe ettikleri enzim: DNA giraz (= prokaryotik DNA topoizomeraz II)

Kinolonlara Karşı Direnç

- DNA giraz'ı kodlayan gryA'da mutasyon
- Effluks ile direnç geliştirenler: M. tuberculosis, S. aureus, S. peumonia

Kinolonların Etki Spektrumu: Geniştir (Özellikle gram (-) aerob basillere karşı etkilidirler)

Kinolonların Endikasyonları

- Şigella gastroenteriti
- Salmonella
- İdrar yolu enfeksiyonları
- B. athracis (veya doksisiklin)

İkinci Kuşak Kinolonlar: Siprofloksasin, Eroksasin, fleroksasin, Lomefloksasin, Nadifloksasin, Ofloksasin, Pefloksasin Rufloksasin

Üçüncü Kuşak Kinolonlar: Balofloksasin, Grepafloksasin, Levofloksasin, Sparfloksasin

Dördüncü Kuşak Kinolonlar: Aynı zamanda DNA topoizomeraz IV'de inhibe ederler

- Moksifloksasin, Gatifloksasin, Gemifloksasin, Garenoksasin, Stafloksasin, Trovafloksasin, Besifloksasin, Klinafloksasin, Prulifloksasin, Allatrofloksasin
- Yan etkileri: Kardiyotoksite (QT uzaması)
- Ayrıca DNA topoizomeraz IV inhibisyonu sonucu
    - o Gram (+)'lere karşı artmış etkinlik
    - o Anaeroblara etkinlik
    - o Atipik pnömonide etkinlik (Mikoplazma, Klamidya, Legionella)

57. DNA giraz enzimini inhibe eden ilaç; aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül-92)

A) Fluorokinolonlar **B)** Penisilin
C) Eritromisin **D)** Tetrasiklin
E) Sülfonamidler

Doğru cevap: A

Fluorokinolonlar bakterilerin sitoplazması içine girerek DNA giraz enzimini inhibe ederler.

Penisilin, hücre duvarı sentez inhibitörüdür.

Eritromisin ve tetrasiklin protein sentez inhibitörüdür.

Sülfonamidler PABA antimetabolitidir.

Nükleik Asit Sentezinde Görevli Enzimler

- DNA polimeraz I: Görevi biten RNA'yı zincir- den uzaklaştırır
- DNA polimeraz II: DNA hasarını tamir eder
- DNA polimeraz III: Yeni DNA'yı 5-3 yönünde sentezler
- DNA topoizomeraz I: DNA'nın tek zincirini kırar
- DNA topoizomeraz II: DNA'nın iki zincirini kırar
- DNA helikaz: Ana sarmalın ayrılmasını sağlar

58. Aşağıdaki bakteri enzimlerinden hangisi; siprofloksasin ile inhibe edilir? (Eylül 2006)

A) DNA polimeraz **B)** RNA polimeraz
C) DNA helikaz **D)** DNA ligaz
E) Topoizomeraz II

Doğru cevap: E

Siprofloksasin; en kısa etkili fluorokinolondur. DNA giraz (topozizomeraz II)'ı inhibe eder.

59. Metal iyonları ile şelasyona girebildiği için; antiasitler ile birlikte kullanıldığında emilimi bozulan antibiyotik aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan-93)

A) Eritromisin **B)** Aminoglikozid
C) Penisilin **D)** Kloramfenikol
E) Kinolon

Doğru cevap: E

Tetrasiklinler ve kinolonlar; besinler içinde bulunan iki ve üç değerli (polivalent) metal bileşikleri (Ca, Fe, Zn, Al, Mg) ile şelatlar oluşturarak inaktive olurlar.

Teratojen ve Şelat Oluşturan Antibiyotikler

- **Osteotoksik olan:** Tetrasiklinler (8 yaş altı kontrendikedir)
- **Kondrotoksik olan:** Kinolonlar (18 yaş altı kontrendikedir)

60. Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz enzim eksikliğinde hemolize neden olmayan ilaç aşağıdaklerden hangisidir? (Nisan-93)

A) Sülfonamid
B) Fenilhidralazin
C) Fenasetin
D) Primakin
E) Kinidin

Doğru cevap: B

Fenilhidralazin'de hemoliz görülmez. Diğerlerinde gözlenebilir. Aşağıdaki listeyi inceleyiniz.

G6PD Eksikliğinde Hemoliz Oluşturan İlaçlar

- Sülfonamidler ve sülfonlar (lepra ilaçları)
- Antimalaryaller (Primakin, Klorokin)
- Fluorokinolonlar
- Analjezikler (Salisilatlar, Aminopirin, Dipiron)
- Nitrofurantoin
- Kloramfenikol
- Nalidiksik asit
- Kinidin
- Dimerkaprol
- Nifurtimoks

61. Aşağıdaki hangisi glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği olanlarda kullanılmaz? (Eylül 99)

A) Streptomisin
B) Etambutol
C) Prazinamid
D) Neomisin
E) Nitrofurantoin

Doğru cevap: E

Detayı bilgi için bir önceki sorunun açıklamasını inceleyiniz.

62. Glukoz-6-fosfat dehidrogenaz eksikliği olan kişilerde aşağıdakilerden hangisinin kullanılmasında sakınca yoktur? (Nisan 2006)

A) Primakin
B) Sülfametaksazol
C) Sefazolin
D) Nitrofurantoin
E) Klorokin

Doğru cevap: C

Sefalosporinler daha çok otoimmün hemolitik anemi yaparlar. Detayı bilgi için bir önceki sorunun açıklamasını inceleyiniz.

63. Pridoksin eksikliğine bağlı periferik nöropatiye neden olabilen ilaç; aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan-93)

A) Penisilin
B) Tetrasiklin
C) Gentamisin
D) Kloramfenikol
E) İzoniazid

Doğru cevap: E

İzoniazid (INH)'in en önemli yan etkisi periferik ve santral sinir sistemi üzerine olan etkisidir. Periferik nöritler en sık görülenlerdir; bunun oluşmasında ilacın nöronlarda apotriptofanaz enzimine karşı B6 ile yarışmaya girmesinin büyük rolü vardır.

Tüberküloz İlaçlarının Önemli Yan Etkileri

- Hepatotoksite: Pirazinaid, Etionamid, Rifampin, Rifabutin, İzoniazid o Hepatotoksik etkisi en düşük olan: Etanbutol
- Otoksite, Nefrotoksite: Streptomisin, Amikasin, Kanamisin, Kapreomisin
- Hiperürisemi: Pirazinamid, Etambutol, Morfazinamid
- Retrobulber nörit, Kırmızı-yeşil diskromatopsi: Etambutol
- Vücut sıvılarında turuncu renk değişimi, Grip benzeri tablo: Rifampin
- Pridoksin eksikli, konvülziyon, periferik nöropati: İzoniazid, Etionamid, Sikloserin

64. Kaviter tüberküloz tanısıyla 3 aydır dörtlü ilaç kombinasyonu uygulanan 58 yaşındaki erkek hasta, görme bulanıklığı ile kırmızı ve yeşil renkleri ayırt edememe yakınmalarıyla başvuruyor. Hastanın göz muayenesinde, görme alanında daralma saptanıyor.

Hastadaki bu duruma neden olma olasılığı en yüksek olan ilaç aşağıdakilerden hangisidir? (Ağustos 2017 Orijinal)

A) İzoniazid
B) Etambutol
C) Pirazinamid
D) Rifampin
E) Streptomisin

Doğru cevap: B

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Aşağıda verilen antitüberküloz ilaç – advers etki eşleştirmelerinden hangisi ya da hangileri doğrudur? (Ağustos 2017 BENZERİ)

I. Rifampin – hiperürisemi
II. Etambutol – kırmızı ve yeşil renkleri ayırt edememe
III. İzoniazid – konvulziyon

A) I ve II
B) II ve III
C) I,II ve III
D) Yalnız I
E) Yalnız III

Doğru cevap: B

Dünya nüfusunun önemli bir kısmının enfeksiyonu taşıdığı bilindiği için, tüberküloz tedavisi yıllardır güncelliğini koruyan bir konudur. Bu konuya çalışırken genel tedavi prensipleri dışında ilaçların ilk sıra olup olmadığı, dar ve geniş etki spektrumu olanlar (örneğin izoniazid sadece tüberkülozda kullanılır ve sorulmuştur), etki mekanizmaları, etki yerleri, uzun kullanım süreleri ve bu uzun kullanım sürelerinin yarattığı önemli bir sonuç olan advers etkilere dikkat etmek gerekir. Bu soruda tüberküloz tedavisinde kullanılan ilk sıra ilaçlardan olan etambutolün yan etkisi (retrobulber nörit (bulanık görme), kırmızı ve yeşil renkleri ayırt edememe) sorgulanmışdır.

İlk sıra tüberküloz ilaçları ve advers etkileri aşağıdaki tabloda verilmiştir.

İlk sıra tüberküloz ilaçları	Advers etkiler
İzoniazid	Hepatotoksisite, periferik nöropati, konvulziyon, anemi
Rifampin	Biyolojik sıvıları portakal rengine boyama, döküntü, nefrit, trombositopeni, kolestaz, grip benzeri tablo
Pirazinamid	Hepatotoksisite, hiperürisemi
Etambutol	Retrobulber nörit (bulanık görme), kırmızı ve yeşil renkleri ayırt edememe (diskromatopsi)
Streptomisin	Nefrotoksik, ototoksik

65. Pseudomonas infeksiyonu tedavisinde; aşağıdakilerden hangisi kullanılır? (Nisan-94)

A) Piperasilin
B) Vankomisin
C) Penisilin-G
D) Eritromisin
E) Sefazolin

Doğru cevap: A

Pseudomonas gram (-) aerob basildir. Pseudomonas'a etkin antibiyotikler her zaman sorulmaya adaydır. Penisilinler içinde psödomonasa en etkin olan Piperasilindir.

Vankomisin, sadece gram (+)'lere etkin hücre duvarını hedef alan bir antibiyotiktir.

Eritromisin, makrolid grubundandır.

Anti-Psödomonal Etkisi Yüksek Olan İlaçlar

- Penisilin gurubu en etkin: **Piperasilin**
- Aminoglikozidlerden: Tobramisin
- Sefalosporinlerden: Seftazidim
- Karbepenelerden: Doripenem

66. Hem H. influenzae hem de N. menengitidis'e karşı profilaktik olarak kullanılan ilaç hangisidir? (Eylül-94)

A) Eritromisin
B) Tetrasiklin
C) Rifampisin
D) Kloramfenikol
E) Ampisilin

Doğru cevap: C

Rifampisin geniş spektrumlu, bakterisidal ve DNA'ya bağlı RNA polimerazı inhibe ederek etki gösteren bir antibiyotiktir. Haemophilus influenzae veya Neisseria menengitidis infeksiyonu olanlarla yakın temasta bulunanlara profilaksi amacıyla kullanılabilir. Tüberküloz tedavisinde diğer ilaçlarla kombine olarak kullanılır. Fakat asla tek başına kullanılmaz.

67. Beyin omurilik sıvısına geçişi yeterli olmadığı için; bakteriyel menenjit tedavisinde oral ya da intravenöz yoldan <u>kullanılamayan</u> ilaç aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül-95)

A) Amikasin
B) Penisilin G
C) Rifampisin
D) İzoniazid
E) Kloramfenikol

Doğru cevap: A

Hidrofilik yapıdaki bir antibiyotiğin santral sinir sistemine geçişi kısıtlıdır. Bunun en güzel örneği aminoglikozid grubu ilaçlardır. Amikasin en geniş spektrumlu aminoglikoziddir. Gram (-) bakterilerin sebep olduğu menenjitlerin tedavilerinde intratekal olarak kullanılır.

AMİNOGLİKOZİDLER

- Yapıları genellikle hidrofiliktir (polar = iyonize) (Streptomisin lipofliktir)
- **Oral biyoyararlanımları:** Düşüktür
  - o Bu nedenle genellikle paranteral yoldan uygulanırlar
- **Plazma proteinlerine bağlanma oranları:** Düşüktür
  - o Bu nedenle intoksikasyonlarında diyaliz etkilidir.
- **Genellikle elimine oldukları organ:** Böbrektir
- **Vücuda dağılımları:** Sınırlıdır
- **Kan-organ bariyerlerinden geçişleri:** Sınırlıdır
- **SSS enfeksiyonlarında:** İntratekal kullanım gerekebilir.

68. Penisilinin etki mekanizması aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan-96)

A) Hücre duvarı sentezini engelleme
B) Sitoplazmik membranın enzimatik aktivitesini bozma
C) Transkripsiyonu engelleme
D) 50S ribozom bölgesinin fonksiyonunu bozma
E) Nükleik asit sentezini bozma

Doğru cevap: A

Penisilinler hücre duvarını hedef alan beta-laktam grubu antibiyotiklerdendir. PBP'i, transpeptidazı inhibe edip hücre duvar sentezini baskılarlar.

Hücre Duvarını Hedef Alan Antibiyotikler

- Penisilinler
- Sefalosporinler
- Aztreonam
- İmipenem / Meropenem
- Glikopeptidler (Vankomisin, Teikoplanin)

69. <u>En uzun</u> etkili penisilin; aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan-96)

A) Penisilin G
B) Benzatin Penisilin G
C) Prokain Penisilin G
D) Penisilin V
E) Metisilin

Doğru cevap: B

Kemoterapötikler

Benzatin penisilin G suda çok az çözündüğünden kas içindeki injeksiyon yerinden çok daha yavaş absorbe edilir. Bu nedenle en uzun etkili penisilindir ve infektif endokardite karşı profilaksi amacıyla tercih edilir.

ÖZELLİKLİ PENİSİLİNLER

- Kısa etkili olan: Metisilin
- Uzun etkili olan: Benzatin Penisilin G
- Nefrotoksik (= interstiyel nefrit) etkisi belirgin olan: Metisilin
- Hepatotoksik etkisi belirgin olan: Oksasilin
- Psödomembranöz enterokolit yapabilen: Ampisilin

70. Chlamydia trachomatis tedavisinde ilk seçilecek antibiyotik aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül-96)

A) Kloramfenikol **B)** Doksisiklin
C) Penisilin **D)** Sülfonamidler
E) Kotrimoksazol

Doğru cevap: B

Mikoplazma, riketsiyalar, klamidya ve brucella türlerince oluşturulan infeksiyonların tedavisinde tetrasiklin ve türevleri (doksisiklin ve benzeri) ilk seçenek olarak kullanılan ilaçtır. Gebe hastalarda tetrasiklin grubu kontrendike olduğu için makrolidler tercih edilir.

Makrolidlerin Tercih Edildikleri Durumlar

- Boğmaca (Bordetella pertusis)
- Atipik pnömoni (Mycoplazma, Legionella, Chlamydophilia)
- Difteri
- Klamidya
- Akne tedavisi
- H. influenza
- M. avium complex
- T. gondii
- Cinsel yolla bulaşan hastalıklar (C. trachomatis)
- Campylobacter jejuni gastroenteriti (Bu amaçla günümüzde öncelikle kinolonlar kullanılmaktadır)

"Gebelikte teratojen veya kullanımı sakıncalı olan ilaçlar" başlıklı tabloya bakınız.

71. Gebelerde kullanımı kontrendike olan antibiyotik; aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül-97)

A) Eritromisin **B)** Tetrasiklin
C) Sefalosporin **D)** Azitromisin
E) Vankomisin

Doğru cevap: B

Gebelerde kontrendike olan ve kullanılabilen antibiyotikler bilinmelidir.

Tetrasiklinler kalsiyuma bağlanarak gelişmekte olan kemik ve dişlerde depolanır. Dişlerde renk değişikliği, enamel displazisi, deformite ve büyümenin inhibisyonuna yol açabilir. Bu yüzden hamile kadınlara ve 8 yaşın altındaki çocuklara verilmemelidir.

Gebelerde antimikrobiyal tedavide; makrolidler, linkozamidler ve beta-laktamlar kullanılır.

72. Aşağıdaki tetrasiklinlerden hangisinin oral absorpsiyonu en yüksektir? (Eylül 2012)

A) Oksitetrasiklin **B)** Doksisiklin
C) Tetrasiklin **D)** Demeklosiklin
E) Klortetrasiklin

Doğru cevap: B

Oral absobsiyonu en yüksek olan tetrasiklinler; minosiklin ve doksisiklin'dir.

ÖZELLİKLİ TETRASİKLİNLER

- Oral biyoyararlanımı en fazla olan, en uzun etkili olan: **Minosiklin (%100) > Doksisiklin (%90)**
  - o Yiyecekler ile alımda absorbsiyonları azalmaz
- Salya ve göz yaşında yüksek oranda bulunduğu için meningekok taşıyıcılığında kullanılan: Minosiklin
- Oral yoldan absorbe olmayan, sadece paranteral olarak uygulanan, en uzun etkili olan: Tigesiklin (IV)
  - o GIS içinde şelasyona uğrayarak absorbsiyonlarını azaltan ilaçlar: Antiasitler, Süt
- Geniş spektrumlu olan, dirençli olgularda tercih edilen, MRSA, VRSA ve VRE tedaviside de yeri olan: Tigesiklin
  - o Tigesikline doğal dirençli mikroorganizmalar: Pseudomonas, Proteus, Providencia
- Fotosensitiviteye ve nefrojenik diyabetus insipidusa neden olabilen: Demeklosiklin
- Uygunsuz ADH salınım sendromu tedavisinde kullanılabilen: Demeklosiklin
- Santral sinir sistemine geçişi iyi olan: Minosiklin
- Safra ile yüksek oranda atılan, böbrek yetmezliğinde iyi tercih olan: Doksisiklin

73. Peptidoglikan sentezini inhibe eden antibiyotik; aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül-98)

A) Polimiksin **B)** Sikloserin
C) Aktinomisin **D)** Kloramfenikol
E) Tetrasiklin

Doğru cevap: B

Peptidoglikan tabakadan kasıt; hücre duvarıdır. Sikloserin hücre duvarını etkileyen antibiyotikdir.

Polimiksin; hücre membranını deler, kloramfenikol, tetrasiklin ve aminoglikozidler ise protein sentez inhibitörüdür.

74. Zayıf antimikrobiyal aktivitesi olduğu halde beta laktamaz inhibisyonu nedeniyle kullanılan ilaç; aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan-99)

A) Sulbaktam **B)** Vankomisin
C) Aztreonam **D)** Kloramfenikol
E) Nafsilin

Doğru cevap: A

Kemoterapötikler

Gebelikte teratojen veya kullanımı sakıncalı olan ilaçlar		
İlaç	Endikasyon	Yan etki
Mizoprostol	Gastrit	Möbius sendromu
Penisilamin	Wilson hastalığı	Kutis laksa
Varfarin	Koagülasyon	Hipoplastik nazal köprü, Kondrodisplazi
Tetrasiklin	Enfeksiyon	Kemik ve dişlerde diskolorizasyon
Streptomisin	Tüberküloz	N.vestibulocochlearis toksisitesi
Sulfonamidler	Enfeksiyon	Kern ikterius, G6PD eksikliğinde hemoliz
Propiltiyourasil, Metimazol, İyot	Hipertiroidi	Konjenital guatr, Hipotiroidi
İsotretionin	Akne	Yüz anomalisi
ACE inhibitörü	Hipertansiyon	Renal hasar
Amfetamin	Narkolepsi	Gelişim bozukluğu
Sulfonilüreler (Klorpropamid)	Diyabetus mellitus	Neonatal uzamış hipoglisemi
Benzodiazepin, Barbitürat	Hipnosedatifler	Fetal bağımlılık
Kokain	Psikostimülan	Spontan abortus, Abruptio plasenta
Dietilstibestrol (DES)	Abortus	Vajinal anenozis, Vajina adenokarsinom
Sigara	Psikostimülan	Prematürite, İntrauterin gelişme geriliği
Terbutalin, Ritodrin	Preterm eylem	Taşikardi
Magnezyum sülfat	Preterm eylem	Solunum depresyonu, Mekonyum plug, Hipotoni
Tiazidler	Hipertansiyon	Neonatal trombositopeni
Asetazolamid	Hipertansiyon	Metabolik asidoz
Asebutolol, Atenolol		IUGR, Hipotansiyon, Bradikardi
İndometazin, İbuprofen	Ağrı	Oligohidroaminios, Pulmoner hipertansiyon
Aspirin	Ağrı	Uzamış gebelik, Neonatal kanama
Edrofonyum, Pridostigmin	Miyasteni	Transient kas güçsüzlüğü
Opioid, Benzodiazepin, Barbitürat		SSS depresyonu, Hipotoni

Bakterilerin beta laktamaz enzimleri üretmeleri ile penisilinlere rezistans kazanmaları bu bakterilere karşı penisilinlerin etki gücü ve spektrumlarının genişletilmesi ihtiyacını ortaya koymuş, bu amaçla 2 yaklaşım oluşmuştur.

1- Beta laktamaza dayanıklı penisilinler geliştirilmesi
2- Beta laktamaz inhibitörlerinin geliştirilmesi

Beta Laktamaz İnhibitörleri

1- **Klavulanik asit (en güçlüsüdür)**
2- **Sülbaktam** (Zayıf olsa da N. gonorrhoeae'ye karşı antibakteriyel etkisi vardır.)
3- **Tazobaktam**

75. Aşağıdaki antibiyotiklerden hangisi protein sentezini inhibe ederek bakteri üremesini engeller? (Nisan-99)

A) Kloramfenikol **B)** Kolistin
C) Rifampin **D)** Basitrasin
E) Polimiksin

Doğru cevap: A

Yukarıdakilerden kloramfenikol protein sentezini inhibe ederek bakteriostatik etki (üremeyi durdurma) gösterir.

Protein Sentezi İnhibitörleri

1- Tetrasiklinler
- Demoklosiklin
- Doksisiklin
- Minosiklin
- Tetrasiklin

2- Aminoglikozidler
- Amikasin
- Gentamisin
- Neomisin
- Netilmisin
- Streptomisin
- Tobramisin

3- Makrolidler
- **Azitromisin**
- **Klaritromisin**
- **Eritromisin**

4- Kloramfenikol

5- Klindamisin

76. Aşağıdaki antibiyotiklerden hangisi metisiline dirençli S.aureus tedavisinde kullanılır? (Eylül 99)

A) Penisilin G
B) Ampisilin
C) Karbenisilin
D) Aminoglikozidler
E) Teikoplanin

Doğru cevap: E

Vankomisin ve teikoplanin MRSA tedavisinde kullanılan glikopeptid yapılı antibiyotiklerdir.

Metisiline Dirençli S.aureus (MRSA) Tedavisinde Kullanılanlar

- Vankomisin, Teikoplanin (Glikopeptid yapı)
- Daptomisin (Lipopeptid yapı)
- Dalbavansin, Telavansin (Lipoglikopeptid yapı)
- Kuinapuristin, Dalfopristin (Streptograminler)
- Tigesiklin (Tetrasiklin grubu antibiyotiktir)

77. Aşağıdaki antimikrobiyal ajanlardan hangisi, metisiline dirençli Staphylococcus aureus enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan protein sentez inhibitörü bir ilaçtır? (Nisan 2017 Orijinal)

A) Tigesiklin
B) Dalbavansin
C) Seftriakson
D) Siprofloksasin
E) Vankomisin

Doğru cevap: A

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

I. Metisiline dirençli staphylococcus aureus
II. Proteus
III. Pseudomonas aeruginosa

Yukarıdaki bakterilerin neden olduğu enfeksiyonların hangisi ya da hangileri, tigesiklin klinik kullanım endikasyonları arasında yer alır? (Nisan-2017 BENZERİ)

A) Yalnız I
B) Yalnız II
C) I ve II
D) I, II ve III
E) II ve III

Doğru cevap: A

Metisiline dirençli Staphylococcus aureus enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan ilaçlar klinikte önemli seçeneklerdir. Bu soruda yalnızca etkili olan antibiyotik değil, etki mekanizması da sorulmuştur. Aslında soru şıkları itibari ile basit çünkü şıklar içinde protein sentez inhibisyonu yapan tek antibiyotik tigesiklindir.

Tigesiklin en uzun etkili, en geniş spektrumlu tetrasiklin grubu antibiyotiktir. Ribozomda 30S alt birime bağlanarak protein sentezini inhibe eder. MRSA tedavisinde kullanılır. MRSA tedavisinde kullanılan tetrasiklin grubu antibiyotikler: Minosiklin, doksisiklin, tigesiklin'dir.

Proteus ve Pseudomonas aeruginosa enfeksiyonlarında bütün tetrasiklin preperatları etkisizdirler.

Dalbavansin, hücre duvar sentez inhibitörüdür.

Vankomisin, hücre duvar sentez inhibitörüdür.

Siprofloksasin, genetik materyal üzerine etkili antibiyotiktir. DNA Jiraz inhibitörüdür.

Seftriakson, beta laktam grubu hücre duvar sentez inhibitörüdür.

MRSA TEDAVİSİ

☑ Vankomisin / Teikoplanin
☑ Dalbavansin / Telavansin
☑ Linezolid
☑ Daptomisin (+ VRSA)
☑ Streptogramin (quinopristin+dalfopristin)
☑ Seftarolin
☑ Co-trimaksazol
☑ Doksisiklin / Minosiklin / Tigesiklin
☑ Streptograminler (Quinopristin + Dalfopristin)
☑ Klindamisin
☑ Mupirosin (lokal)

78. Glikopeptid yapılı antibiyotiklere dirençli staphylococcus aureus suşlarının oluşturduğu pnomoninin tedavisinde oral yoldan kullanılabilen bakteriyostatik etkili antimikrobiyal ilaç aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül 2014 Orijinal)

A) Klaritromisin
B) Piperasilin
C) Telitromisin
D) Kinupristin
E) Linezolid

Doğru cevap: E

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Vankomisine dirençli S.aures'a bağlı enfeksiyonların tedavisinde oral yoldan kullanılabilen antimikrobiyal ilaç aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül 2014 BENZERİ)

A) Klaritromisin
B) Seftazidim
C) Daptomisin
D) Kinapuristin
E) Linezolid

Doğru cevap: E

Soru kökündeki oral ifadesine dikkat etmek gerekir. Linezolid oral absorbsiyonu (%100) çok yüksek olan bir ilaçtır. Glikopeptid yapılı antibiyotiklere (vankomisin, teikoplanin) dirençli staf aureus'da (VRSA), VRE, MRSA ve nazokomial pnömoni ve deri enfeksiyonu tedavisinde kullanılır.

Linezolidin diğer özelliklerini de mutlaka bilmek gerekir, TUS' da sorgulanmıştır. Bakteriostatik olmakla birlikte streptokoklara karşı bakterisid etkisi vardır Gram pozitif bakterilere karşı etkilidir. Oral ve intravenöz yolla kullanılır. Non selktif MAO enzim inhibisyonu yapar. TAD, SSRI' lar ile birlikte kullanılınca serotonin sendromu oluşturur. Miyelosupresyon, Anemi, Lökopeni, Pansitopeni, Trombositopeni, optik nörit gibi yan etkileri de vardır.

Bugün yeni geliştirilmiş pek çok S. Aureus ilacı bulunmaktadır. Bu ilaçları etki mekanizmaları ile hatırlarsak;

- **Vankomisin:** Glikopeptit yapıdadır. D-alanil-D-alanin'e bağlanarak peptidoglikan zincirinin sentezini inhibe eder. En önemli kullanılış yeri; metisiline dirençli Staph. aureus ve epidermidis enfeksiyonlarıdır. İntrvenöz kullanılır.
- **Teikoplanin:** Glikopeptit yapıdadır. Vankomisin ile aynı etki spektrumuna sahiptir. İntramusküler ve intravenöz kullanılır.

Kemoterapötikler

- **Kinupristin / Dalfopristin:** Bakteri ribozomu 50S'e bağlanıp protein sentezini inhibe ederler. Metisiline rezistan veya duyarlı S. Aureus ve penisilin rezistan pnömoni tedavisinde tercih edilir. Parenteral olarak kullanılırlar.
- **Daptomisin:** Hücre membranında kalsiyum bağımlı kompleks oluşturarak, porlar açar. Hücrede potasyum kaybı, depolarizasyon ve sonucunda hücre ölümüne olur. Etki spektrumu vankomisine benzer ek olarak vankomisine dirençli enterokok ve stafilakok enfeksiyonlarında da etkilidir. Parenteral kullanılır.
- **Dalbavancin / Telavancin:** Lipoglikopeptit yapıdadırlar. Hücre duvar sentezini peptidoglizan zincirini D-Ala-D-Ala ucuna bağlanarak inhibe eder. MRSA tedavisinde kullanılırlar.

İki geniş spektrumlu antibiyotik

	Daptomisin	Linezolid
Endikasyon	• MRSA • VRSA • VRE	• MRSA • VRSA • VRE
Mekanizma	• Membranda delik açma	• 50S inhibisyonu
Etki gücü	• Bakterisid	• Bakteriostatik
Kullanım şekli	• Intravenöz	• Oral
Önemli yan etkiler	• Rabdomiyoliz • Nefrotoksite	• MAO inhibisyonu • Miyelosupresyon
Pnömonide kullanım	• Yok	• Var

79. Stafilokok enfeksiyonu nedeniyle linezolid kullanan bir hastada başka bir nedenle yeni bir ilacın tedaviye eklenmesi sonrasında ateş, titreme, ajitasyon, kalp çarpıntısı, baş ağrısı ve hipertansiyon gelişmiştir.

Bu hastanın tedavisine eklenen ilacın aşağıdakilerden hangisi olması <u>en olasıdır</u>? (Eylül 2015 Orijinal)

A) Propranolol
B) Asetaminofen
C) Fluoksetin
D) Losartan
E) Karbamazepin

Doğru cevap: C

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Depresyon nedeniyle sertralin kullanan bir hasta MRSA (metisilin rezistans staf.aureus) enfeksiyonu nedeniyle yeni bir ilaç daha kullanmaya başlıyor. Hastada yeni ilacı kullanmaya başladıktan sonra ateş, terleme, ataksi ve hiperrefleksi gelişiyor.

Hastanın kullanmaya başladığı yeni ilacın aşağıdakilerden hangisi olması <u>en olasıdır</u>? (Eylül 2015 BENZERİ)

A) Telavansin
B) Vankomisin
C) Tigesiklin
D) Linezolid
E) Seftarolin

Doğru cevap: D

Daha önce linezolidin non selektif MAO (Monoamin oksidaz) inhibisyonu yaptığı sorgulanmıştı. Şimdi ise linezolidin SSRI (Selektif serotonin re uptake inhibitörü) grubu antidepresanlar ile birlikte kullanılınca serotonin sendromu yapabileceği sorgulanmıştır.

Linezolid ribozomun 50S alt birimine bağlanarak protein sentez inhibisyonu yapan antibiyotiktir. VRE (Vankomisin rezistans enterokok) ve MRSA (Mettisilin rezistans stafilokokkus aureus) tedavisinde kullanılır. Oral biyorarlanımı %100'dür. Mikrozomal enzimleri inhibe etmez ve bu yolla yıkılmaz. Non enzimatik yıkılır. Bu durumda **linezolid, farmakokinetik etkileşmeler grubundan olan metabolizma düzeyinde etkileşmeye açık değildir.** Non selektif MAO inhibisyonu yapar. Linezolid **SSRI (selektif serotonin geri alım inhibitörü) grubu antidepresanlar** ile birlikte kullanılınca **serotonerjik sendrom**, peynir gibi tiramin içeren gıdalarla birlikte kullanıldığında ise tiramin reaksiyonu (hipertansif kriz) oluşturur. Serotonin sendromu, ajitasyon, ataksi, terleme, ateş, hiperrefleksi, miyoklonus, titreme, mental bozukluklar, kardiyovasküler kollaps ve konvulziyon gibi belirtilerden en az üçünün birlikte olması ile karakterizedir. Soruda serotonin sendromu tariflenmektedir ve linezolid bir SSRI olan **Fluoksetin** ile birlikte kullanıldığı zaman bu tabloyu oluşturabilir. Bu nedenle doğru seçenek "C"dir.

Propranolol, non selektif bir beta blokördür. Santral sinir sistemine fazla geçen, fazla sedasyon ve depresyon oluşturan ve lipofilik olan beta blokördür. Hepatik kan akımını azaltarak diğer ilaçlarla etkileşebilir ancak linezolid ile birlikte sorudaki tabloyu oluşturmaz.

Asetaminofen, sadece analjezik ve antipiretik etkisi olan, antiinflamatuvar etkisi olmayan bir NSAİİ (Non steroid antiinflamatuvar ilaç)'dır. Linezolid ile sorudaki tabloyu oluşturmaz.

Losartan, anjıotensin reseptör blokoru ilaçtır. Linezolid ile sorudaki tabloyu oluşturmaz.

Karbamazepin, trigeminal nevraljide de kullanılan antiepileptik bir ilaçtır. Karaciğer mikrozomal enzimlerini indükler ancak linezolid non-enzimatik yıkıldığı için sorudaki tabloyu oluşturmaz.

Lorazepam: Konjugasyon ile metabolize olan benzodiazepindir (Oksazepam ve temazepam gibi).

Vankomisin, Telavansin, Tigesiklin, Seftarolin de MRSA da kullanılır ama SSRI' lar ile serotonin sendromuna neden olmazlar.

80. Aşağıdaki antibiyotiklerden hangisinin bakterisidal etki mekanizması, bakteri hücre membranında depolarizasyon, potansiyel kaybı ve iyon kaçışıyla ilişkilidir? (Eylül 2016 Orijinal)

A) Vankomisin
B) Daptomisin
C) Moksifloksasin
D) Tigesiklin
E) Linezolid

Doğru cevap: B

Kemoterapötikler

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Vankomisine dirençli S. aureus tedavisinde kullanılabilen daptomisinin etki mekanizması; aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül 2016 BENZERİ)

A) Peptidoglikan zincir sentez inhibisyonu
B) Membranda delik açarak mikroorgaizmada potasyum iyon kaybı ve depolarizasyonu
C) DNA topoizomeraz II ve IV enzim inhibisyonu
D) Protein sentez inhibisyonu
E) Radikal oluşturarak DNA hasarı yaratmak

Doğru cevap: B

Antibiyotikler konusu ile ilgili olarak sık sık karşımıza çıkan ve artık klasikleşmiş olan bir etki mekanizması sorusudur.

Daptomisin, membran permeabilitesini bozan ilaçlar grubunda yer alır ve bakterisidal etkilidir. Bakteri hücre membran permeabilitesi bozulduğu zaman, hücre içeriği dışarı çıkmakta ve bu durum soru kökünde de belirtildiği gibi potansiyel kaybı ve iyon kaçışıyla (özellikle potasyum) sonuçlanmaktadır. Bakteri hücre membranında depolarizasyon oluşturur. Sorunun doğru yanıtıdır.

Delik açarak mikroorganizmayı öldüren ilaçlar: Daptomisin, Amfoterisin B, Polimiksin B, Nistatin

Seçeneklere tek tek göz atılacak olursa;

Vankomisin, D-alanil-D-alanin'e bağlanıp, peptidoglikan zincir sentezini inhibe ederek hücre duvar sentezini durdurur.

Moksifloksasin, florokinolonlar grubunda yer alır. DNA topoizomeraz II ve IV enzim inhibisyonuna yol açar.

Tigesiklin, tetrasiklinler grubunda yer alan protein sentez inhibitörüdür.

Linezolid, protein sentez inhibitörüdür.

"Daptomisin'in etki mekanizması" başlıklı şekile bakınız.

81. Aşağıdakilerden hangisi beta laktamaza dirençli bir antibiyotik <u>değildir</u>? (Eylül 99)

A) Metisilin
B) Nafsilin
C) Oksasilin
D) Karbenisilin
E) Kloksasilin

Doğru cevap: D

Karbenisilin beta laktamaza dirençli bir penisilin değildir.

Beta laktamaza Dirençli Penisilinler: Bu ilaçların beta laktamaz inhibitörleri ile kombine edilmesine gerek yoktur.

- Metisilin
- Nafsilin
- Oksasilinler (Oksasilin, Kloksasilin, Dikloksasilin)

82. Veba (Yernisia pestis) tedavisinde aşağıdaki antibakteriyel ilaçlardan hangisi <u>öncelikle</u> tercih edilmelidir? (Nisan 2000)

A) Streptomisin
B) Rifampin
C) Metronidazol
D) Kloramfenikol
E) Tetrasiklin

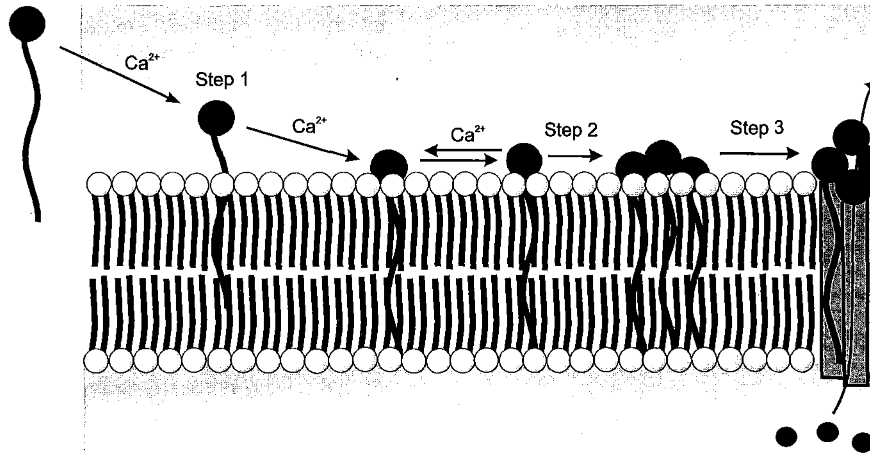
Doğru cevap: A

Streptomisin F. tularensis (tularemi) ve Y. pestis (veba) infeksiyonlarında ilk tercihtir. Vebanın tedavisinde intravenöz streptomisin başlanır. Vebalı hastayla son 7 gün içinde yakın teması olanlara tetrasiklin verilir.

☑ **Step 1:** Sitoplazmik membrana tutunur

☑ **Step 2:** Kalsiyum (Ca^{2+}) gerektiren bir olayla kompleks oluşturur

☑ **Step 3:** Kompleks oluşumu membranda delik oluşturarak hızla hücre potasyumunun kaybına ve membranın depolarize olmasını sağlar. DNA, RNA ve protein sentezi durunca hücre ölür.



Daptomisin'in etki mekanizması

Kemoterapötikler

83. Sulfametaksazol ile sinerjik etki gösteren antibiyotik; aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan-2001)

A) İzoniyazid **B)** Trimetoprim
C) Kloramfenikol **D)** Klindamisin
E) Eritromisin

Doğru cevap: B

Antimikrobik ilaç kombinasyonunun etkisi bireysel etkilerin toplamından daha fazla ise sinerjizmden bahsedilir. Sinerjistik kombinasyonların efikasitesi tek başına kullanılan ilaçlardan daha yüksektir, (1+1=3 gibi). Sülfametaksazol, trimetoprim ile sinerjistik etki oluşturur.

Sinerjizm Örnekleri

- Sülfametaksazol + Trimetoprim
- Levodopa + Benserazid
- Asetaminofen + Kodein

84. Aşağıdaki sefalosporinlerden hangisinin anaerobik bakterilere karşı etkinliği en fazladır? (Eylül 2016 Orijinal)

A) Sefazolin **B)** Sefradin
C) Sefoksitin **D)** Sefuroksim
E) Sefaleksin

Doğru cevap: C

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Sefoksitin için aşağıdaki önermelerden hangisi veya hangileri doğrudur? (Eylül 2016 BENZERİ)

I. Bakterilerde protein sentez inhibisyonu oluşturur
II. Anaerob etkinliği yüksektir
III. Peritonit tedavisinde kullanılabilir
IV. Üçüncü kuşak sefalosporindir

A) Yalnız I B) I ve II
C) II ve III D) Yalnız IV
E) I ve IV

Doğru cevap: C

Oldukça geniş bir grup olan sefalosporinler genellikle endikasyon ya da etki spektrumları ile sorgulanmaktadır. Birçok ilaç, benzer mikroorganizmalara az ya da çok etkili olabilmektedir. Burada dikkat edilmesi gereken püf nokta "en fazla" tanımıdır.

Sefazolin, sefradin ve sefaleksin (A, B ve E seçenekleri) 1. jenerasyondur.

Sefoksitin, sefuroksim (C ve D seçenekleri) 2. Jenerasyondur.

1. kuşak sefalosporinlerde gram (+) etkinlik yüksektir. Anaerobik bakterilere karşı genellikle etkilidirler ancak Bacteroides fragilis'e etkili değillerdir. A, B ve E seçenekleri (**Sefazolin, sefradin** ve **sefaleksin**) 1. Kuşak oldukları için bu gruba girer ve doğru seçenek olamazlar.

2. kuşak sefalosporinlerin ise 1. kuşak sefalosporinlerin etkili olduğu bakterilere ek olarak gram (-) etkinlikleri de (özellikle H influenza, Neisseria) vardır.

Sefoksitin, anaerob bakterilere (B. fragilis dahil) karşı etkinliği nedeniyle peritonit ve divertikülit gibi anaerob enfeksiyon tedavisinde kullanılırlar. Bu nedenle sorunun cevabı "C" seçeneğidir. Sefoksitin dışında sefotetan ve sefmetazol de (seçeneklerde olmayan) anaeroblara etkilidir.

Beta laktam antibiyotiklerin (penisilinler, sefalosporinler, karbapenemler ve aztreonam) etki mekanizması: Bakteri stoplazmik membranında lokalize PBP (penisilin bağlayıcı protein, (PBP) enzimini inhibe ederler ve PBP'ler tarafından katalizlenen transpeptidasyon reaksiyonunu (peptidoglikan zincirler arası çapraz bağlantılar) baskılarlar. Protein sentez inhibisyonu oluşturmazlar.

85. Aşağıdakilerden hangisi immün sistemi baskılanmış hastalarda gelişebilen Mycobacterium avium kompleksine bağlı enfeksiyonların tedavisinde kullanılan antibiyotiklerden biri değildir? (Nisan 2016 Orijinal)

A) İzoniazid **B)** Klaritromisin
C) Siprofloksasin **D)** Amikasin
E) Rifabutin

Doğru cevap: A

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

İzoniazid ile ilgili olarak verilen aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır? (Nisan 2016 BENZERİ)

A) Mycobacterium avium kompleksine bağlı enfeksiyonlara karşı etkilidir.
B) Mikobakterideki mikolik asit sentezini inhibe ederek mikobakteri hücre duvarının yapısını bozar.
C) N-asetil transferaz enzimi tarafından asetilasyona uğratılarak metabolize edilir.
D) Periferik nöropati, epilepsi gibi yan etkiler oluşturabilir.
E) Tüberküloz tedavisinde gebelerde kullanılabilir.

Doğru cevap: A

Mikobakteri enfeksiyonları içinde, tüberküloz ve lepradan sonra Mycobacterium avium kompleksine (MAC) bağlı enfeksiyonların önemi fazladır. Bu nedenle tedavide kullanılan ilaçlar sorulmuştur.

Aşağıdaki tabloda MAC türü enfeksiyona etkili ilaçlar yer almaktadır. Bunlar amikasin, azitromisin, klaritromisin, siprofloksasin, etambutol, rifabutin olarak sıralanabilir.

Atipik mikobakterilere karşı etkili ilaçlar

Tür	Oluşturduğu Hastalık	Tedavi
M. avium kompleks	Akciğer hastalığı	Amikasin, azitromisin, klaritromisin, siprofloksasin, etambutol, rifabutin
M. marinum	Granülamatöz deri hastalığı	Klaritromisin, etambutol, rifampin, amikasin, doksisiklin, minosiklin
M. scrofulaceum	Çocuklarda servikal adenit	Makrolid antibiyotiler, amikasin, streptomisin, rifampin
M. ulcerans	Deri ülserleri	İNH, rifampin, streptomisin, minosiklin

Kemoterapötikler

86. Rifampinin gastrointestinal sistemden absorbsiyonunu azaltan antitüberküloz ilaç; aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 2001)

A) İzoniazid B) Pirazinamid
C) PAS D) Etambutol
E) Kapromisin

Doğru cevap: C

PAS, rifampinin gastrointestinal sistemden emilimini azaltır.

Rifampin, Streptomyces mediterranie tarafından oluşturulan yarı sentetik bir antibiyotiktir. Karaciğerde mikrozomal enzimlerde indüksiyon yapar. Tüberküloz tedavisinde asla tek başına kullanılmaz, çünkü ilaca karşı çok çabuk resistans gelişir.

TÜBERKÜLOZ TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR

İlk sırada tercih edilenler

- Mikolik asit sentez inhibitörü: İzoniazid (bakterisidal)
- RNA polimeraz inhibitörü: Rifampin (bakterisidal)
- Arabinozil transferaz inihibisyonu ile hücre duvar sentezini engelleyen: Etambutol (bakteriostatik)
- Makrofajlarca alınıp, lizozomlardaki asidik ortamda etkili olan: Pirazinamid (bakteriostatik)
- Aminoglikozid türevi: Streptomisin (bakteriosidal)

İkinci sırada tercih edilenler

- Aminoglikozidler: Amikasin, Kanamisin
- Mikotik asit sentez inhibitörü: Etionamid
- Hücre duvar sentez inhibitörü: Sikloserin
- Fluorokinolonlardan: Levofloksasin, Siprofloksasin
- Protein sentez inhibitörü: Kapreomisin
- Folat sentez antagonisti: Aminosalisilik asit
- RNA polimeraz inhibitörü: Rifabutin, Rifapentin
- Protein sentez inhibitörü: Linezolid

87. Aşağıdaki ilaçlardan hangisi Lepra hastalığının tedavisinde kullanılmaz? (Nisan 2007)

A) Klofazimin B) Rifampin
C) Dapson D) Asedapson
E) Kapreomisin

Doğru cevap: E

Kapreomisin, ikinci tercih tüberküloz ilaçlardandır, lepra tedavisinde kullanılmaz.

Lepra Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

- Sülfonlar (dapson, asedapson ve sülfokson sodyum)
- Klofazimin
- Rifampin

88. Aşağıdaki antibiyotiklerden hangisi, peynir gibi tiramin içeren yiyeceklerle birlikte kullanıldığında hipertansiyon krizine yol açabilir? (Eylül 2005)

A) Sülfametaksazol B) Tetrasiklin
C) Linezolid D) Kinupristin
E) Eritromisin

Doğru cevap: C

Non-spesifik MAO inhibitör etkisi olan ilaçlar peynir şarap, bira gibi mayalı yiyecek ve içeceklerle tüketildiklerinde hipertansif krize neden olabilirler. Linezolid'in non selektif MAO inhibisyonu yapıcı etkisi vardır.

OKSAZOLİDONLAR (Linezolid, Tedizolid)

Hedefi: Protein sentezidir

- **50S (23S)** üzerinden: Protein sentezini başlatan ribozomal-fMet-tRANA kompleks oluşumunu engeller.

Bakteriostatik etkilidir.

- Daha güçlü ve uzun etkili yeni üye: **Tedizolid**

Endikasyonları

- **MRSA, VRSA, VRE**
- Multi-ilaç-dirençli mikroorganizmalar
- L. monocytogenes, Corynebacteria, Nocardia, Tüberküloz

Linezolidin Kullanım Şekli: Oral (Biyoyararlanımı: **%100) Linezolidin**

Yan Etkileri

- Hematotoksite (Miyelosupresyon, Anemi, Lökopeni, Pansitopeni, Trombositopeni)
- **MAO inhibisyonu: SSRI'lar ile birlikte kullanılırsa serotonin sendromuna neden olabilir**
- Diğerleri: Periferik nöropati, Optik nörit, Laktik asidoz

89. Aşağıdaki antibiyotiklerden hangisi sıtma profilaksisinde kullanılır? (Eylül 2005)

A) Tazobaktam B) Doksisiklin
C) Etambutol D) Dapson
E) Tobramisin

Doğru cevap: B

Klorokine dirençli P. falciparum'un endemik olduğu bölgelere gidecek yolculara klorokin/ meflokin veya doksisiklin profilaktik olarak uygulanır.

Özellikli Antimalaryaller & İlaç Seçimi

- Akut nöbette (Kanda hemoliz var): Klorokin
- Proflakside / Bulaşmayı engellemek için (Bulaşma kanla olur): Klorokin, Doksisiklin
- Çoklu ilaç direncinde kullanılan: Meflokin
- Gebelerde ve çocuklarda güvenli olanlar: Klorokin, Hidroklorokin, Fansidar, Klindamisin
- Gebelikte kullanılmaması gerekenler: Primakin, Primetamin, Tetrasiklinler (Doksisiklin)
- Özefagus toksitesi gelişmemesi için bol su ile ayakta alınması gereken: Tetrasiklinler
- Absorbsiyonu azaldığı için antiasitler ile birlikte kullanılmaması gereken: Klorokin

90. Bebeklerde aşağıdaki antibiyotiklerden hangisinin kullanılması psödotümör serebriye neden olabilir? (Nisan 2006)

A) Tetrasiklinler
B) Sülfonamidler
C) Aminoglikozitler
D) Kloramfenikol
E) Sefalosporinler

Doğru cevap: A

Tetrasiklinler yan etkileri nedeniyle her zaman soru potansiyeli taşırlar.

Tetrasiklinlerin yan etkileri:

- **Gastrointestinal yan etkiler:** Diyare, bulantı, kusma. Vajinal ve oral kandidiazis, anal pruritis, psodomembranöz enterokolit gelişimi.
- **Kemikler:** Çocuklarda yeni gelişen kemik ve dişlerde çökerek renk değişikliği displazi ve deformiteye neden olurlar. Gebelikte kullanılırsa fetusta benzer etkiler oluşur.
- **Karaciğer toksitesi:** Gebe kadınlar oldukça hassastır, mortalite oluşturabilir (hepatorenal sendrom).
- **Fanconi sendromu /böbrek toksisitesi:** Zamanı geçmiş tetrasiklin preparatlarının kullanılması sonucu poliüri, polidipsi, proteinüri, glikozüri ve renal tübüler asidoz ile karakterize Fanconi sendromu oluşur.
- Venöz tromboz
- Baş dönmesi vertigo, ataksi (minosiklin)
- **Fotosensitivite reaksiyonu:** Demeklosiklin, doksisiklin
- Yenidoğanda oluşan geçici **psödotümör serebri tablosu**
- Nötropeni, pıhtılaşma bozukluğu yaratırlar

PSÖDOTÜMÖR SEREBRİ NEDENLERİ

- Tetrasiklinler
- Steroidler
- Oral kontraseptifler
- Nitrofurantoin
- Nalidiksik asit
- Vitamin A eksikliği veya fazlalığı

91. Miyastene gravisli hastalarda kullanımı kontrendike olan protein sentez inhibisyonu yapan antibiyotik aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül 2013 Orijinal)

A) Kinupristin / Dolfopristin
B) Telitromisin
C) Klindamisin
D) Polimiksin B
E) Klaritromisin

Doğru cevap: B

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Çift görme, akomodasyon bozukluğu, nöromusküler blokaj ve ciddi hepatotoksik etki potansiyeline sahip antibiyotik aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül 2013 BENZERİ)

A) Telitromisin
B) Retapamulin
C) Fusidik asid
D) Kloramfenikol
E) Linezolid

Doğru cevap: A

Detay bilgi içeren güçlü çeldiricili bir sorudur.

Telitromisin ve klindamisin protein sentez inhibisyonu oluşturan antibiyotik grubundandır. Her ikiside nöromusküler blokaj oluşturmakla birlikte, telitromisinin kontrendike olduğu Goodman & Gilman's 12. baskısında belitilmektedir.

Polimiksin de nöromusküler blokaj oluşturur ancak membranda porlar açan antibiyotiktir, protein sentezini baskılamaz.

Nöromusküler blokaj oluşturan antibiyotikler:

- Telitromisin
- Klindamisin
- Polimiksin
- Aminoglikozidler

Telitromisin 50 S ribozomal RNA'ya bağlanarak protein sentezini baskılar. Yapı olarak makrolid grubuna benzer, farkı makrolidlere dirençli mikroorganizmalara da genellikle etkili olmasıdır. Ciddi **karaciğer toksisitesi** oluşturduğu için ancak gerekli şartlar oluşunca kullanılmalıdır. **Nöromusküler blokaj** oluşturduğu için myastenia gravisde kullanımı kontrendikedir. Telitromisin ayrıca **uzun QT, çift görme, akomodasyon bozukluğu**, bilinç kaybı oluşumuna neden olabilir.

92. Kardiyak aritmi yapabilen antimikrobiyal ilaç aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül 2006)

A) Doksisiklin
B) Linezolid
C) Amikasin
D) Ornidazol
E) Telitromisin

Doğru cevap: E

Kalpte QT uzamasına neden olan ilaçlar aritmilere neden olabilir. Telitromisin bunlardan birtanesidir.

UZUN QT SENDROMU YAPAN İLAÇLAR

- Sisaprid (5-HT_4 agonistidir: Prokinetik etkilidir)
- Apomorfin (Dopamin agonistidir: Parkinson on-off fenomeni tedavisinde kullanılır)
- Alkol
- Antiaritmikler: Kinidin, Prokainamid, Disopiramid, Sotalol, Dofetilid, İbutilid, Amiodaron
- Makrolidler: **Telitromisin**, Eritromisin
- Antipsikotikler: Ziprasidon, Sertindol, Tioridazin, Pimozid
- Atazanavir (Proteaz inhibitörü anti-HIV ilaçtır)
- Halofantrin (Antimalaryal)

93. Aşağıdakilerden hangisinin, aminoglikozidlerin nefrotoksik etkisini arttırma özelliği en azdır? (Eylül 2007)

A) Furosemid
B) Sisplatin
C) Vankomisin
D) Amfoterisin B
E) Penisilin

Doğru cevap: E

Penisilinler yukarıdaki ilaçlar içinde en az nefrotoksik etkilere neden olabilen ilaçlardır.

Aminoglikozidlerin en önemli yan etkileri nefrotoksite ve ototoksitedir. Aminoglikozidlerin nefrotoksisitesi amfoterisin-B, vankomisin, ACE inhibitörleri, loop diüretikler, sisplatin, siklosporin ve polimiksin B ile potansiyalize olmaktadır.

Hem Ototoksik Hem De Nefrotoksik İlaçlar

- Loop diüretikler (Furosemid)
- Vankomisin
- Aminoglikozidler

94. Hem ototoksik hem de nefrotoksik etkili olan antibiyotik; aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül-89)

A) Sülfonamid **B)** Tetrasiklin
C) Penisilin **D)** Aminoglikozid
E) Polimiksin

Doğru cevap: D

Hem ototoksik hem de nefrotoksik olan antibiyotik aminoglikozid ve vankomisindir.

HEM NEFROTOKSİK HEM DE OTOTOKSİK İLAÇLAR

- Aminoglikozidler
- Vankomisin
- Furosemid

AMİNOGLİKOZİDLERİN YAN ETKİLERİ

- **Ototoksite**
  - o İşitme (= Kohlear toksite) fonksiyonunu özellikle bozan: Neomisin, Kanamisin, Amikasin
  - o Denge (= Vestibular toksite) fonksiyonunu özellikle bozan: Streptomisin, Gentamisin
  - o Hem işitme hem de denge fonksiyonunu bozan: Tobramisin
  - o Ototoksik etkisi az olan: Netilmisin
- **Nefrotoksite**
  - o Nefrotoksite marker'ı olarak kullanılan: N-asetil-Beta-glukozaminidaz
  - o Nefrotoksik etkisi fazla olanlar: Neomisin, Tobramisin, Gentamisin
  - o Nefrotoksik etkisi az olan: Streptomisin
  - o Non-oligoürik böbrek yetmezliği yapabilirler
  - o Tek defada yüksek doz uygulama nefrotosik etkiyi azaltır
- **Nöromüsküler bileşkede blokaj**
  - o En fazla bu riske sahip olan: Neomisin
  - o Nörondan Ach salınımı için gerekli Ca^{2+} kanalını bloke ederler
  - o Tedavisinde: Kalsiyum glukonat & Neostigmin/ Edrofonyum kullanılır

95. Aşağıdaki antibiyotiklerden hangisinin renal ekskresyonu diğerlerine kıyasla daha düşüktür? (Aralık 2010)

A) Doksisiklin **B)** Seftazidim
C) Ofloksasin **D)** Ampisilin
E) Nitrofurantoin

Doğru cevap: A

Bu soruda ilaçların atılım yolları sorgulanmıştır. Doksisiklin karaciğerde metabolize olup safra ile atılan bir tetrasiklindir. Böbrek yetmezliğinde kullanılabilen bir tetrasiklin türevidir.

Penisilinler, aminoglikozidler ve kinolonlar ise genel olarak renal yolla atılan ilaçlardır.

"Organ Yetmezliği & Antibiyotikler" başlıklı tabloya bakınız.

96. Böbrek yetmezliği olan bir hastada; aşağıdaki penisilinlerden hangisinin dozunun ayarlanması gerekmez? (Nisan 2012)

A) Penisilin G **B)** Piperasilin
C) Ampisilin **D)** Nafsilin
E) Amoksisilin

Doğru cevap: D

Penisilinler esas itibari ile değişmeden tubüler sekresyon yolu ile böbrekten atılırlar. Bu nedenle böbrek yetmezliği olan hastalarda mutlaka doz ayarlaması yapmak gerekir.

Buna karşılık, nafsilin büyük oranda karaciğerde metabolize edilmekte ve safra ile atılmaktadır. Bu nedenle böbrek yetmezliği olan hastalarda bir doz ayarlamasına gerek yoktur.

Organ Yetmezliği & Antibiyotikler

Böbrek Yetmezliğinde Doz Ayarı Gerekenler	Böbrek Yetmezliğinde Kontrendike Olanlar	Karaciğer Yetmezliğinde Doz Ayarı Gerekenler
Asiklovir, Amantadin, Aminoglikozidler, Aztreonam, Karbapenemler, Sefalosporinler, Klaritromisin, Kolistin, Sikloserin, Daptomisin, Didanozin, Emtrisitabin, Etambutol, Etionamid, Famsiklovir, Flukonazol, Flusitozin, Foskarnet, Gansiklovir, Lamivudin, Penisilin, Polimiksin B, Pirazinamid, Kinolonlar, Rifabutin, Rimantadin, Stavudin, Telavansin, Telbivudin, Telitromisin, Tenofovir, Terbinafin, Kotrimoksazol, Valasiklovir, Vankomisin, Zidovudin	Sidofovir, Metenamin, Nalidiksik asit, Nitrofurantoin, Sulfonamidler, Tetrasiklinler	Abakavir, Atazanavir, Kaspofungin, Kloramfenikol, Klindamisin, Eritromisin, Fosamprenavir, İndinavir, Metronidazol, Rimantadin, Tigesiklin

97. Aşağıdaki antimikrobiyal ajanlardan hangisi, aerobik bakterilere etkili değildir? (Nisan 2012)

A) Minosiklin B) Tinidazol
C) Rifampin D) Sikloserin
E) Teikoplanin

Doğru cevap: B

Seçeneklerde bulunan tinidazol, metronidazol türevi bir amibisiddir. Sadece anaeroblarda bulunan birenzim tarafından aktif şekline çevrilir. Bu nedenle sadece anaerob protozoa ve bakterilere karşı etkilidir.

Seçeneklerde bulunan diğer bütün antibiyotikler aeroblara karşı etkilidir.

Minosiklin; bir tetrasiklindir, oldukça geniş spektrumludur.

Rifampin; esas olarak stafilokok ve tüberküloz tedavisinde kullanılır.

Sikloserin; bir tüberküloz ilacıdır.

Teikoplanin; metisiline dirençli stafilokok tedavisinde kullanılır.

Dikkat: *Aerob / Anerob*

- Sadece aeroblara etkili: Aztreonam, Aminoglikozidler
- Sadece anaeroblara (Bakteri & Amip) etkili: Metronidazol, Tinidazol

98. Aşağıdaki ilaçlardan hangisi hem tüberküloz hem de lepra tedavisinde kullanılır? (Nisan-89)

A) Dapson B) Klofazimin
C) Rifampin D) Kanamisin
E) İzoniazid

Doğru cevap: C

Rifampin tüberküloz ve lepra dahil birçok mikroorganizmanın tedavisinde kullanılır.

Rifampin

- Bir antibakteriyeldir: Tüberküloz, lepra ve S.aureus tedavisi
- Bir antiviraldir: Pox virus tedavisi

Lepra Tedavisi

- Tüberküloid Lepra → Dapson + Rifampisin
- Lepromatöz Lepra → Dapson + Rifampisin + Klofazimin

99. Dapson ve benzeri ilaçlar aşağıdakilerden hangisinde kullanılır? (Nisan-93)

A) Tüberküloz B) Üst solunum yolu infeksiyonu
C) Üriner infeksiyon D) Lepra
E) Gastroenterit

Doğru cevap: D

Dapson sülfonlardan ilk bulunan, en fazla kullanılan ve halen lepranın birinci sıradaki rutin ilacıdır. Daha az toksik ve daha etkili kemoterapötiklerin var oluşundan ötürü lepra dışında kullanılmaz.

100. Tüberkülozda <u>kullanılmayan</u> ilaç aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan-92, Nisan-96)

A) Sikloserin B) Rifampin
C) Streptomisin D) Klindamisin
E) İzoniazid

Doğru cevap: D

Klindamisin: Bacteriodes türlerine oldukça etkilidir. Bu nedenle; karın içi apse ve infeksiyonların tedavisinde tercih edilirler. Tüberkülozda kullanılmaz.

101. Aşağıdaki ilaçlardan hangisi tüberküloz tedavisinde kullanılabilir? (Eylül 2007)

A) Sefaklor B) Metronidazol
C) Seftriakson D) Gentamisin
E) Levofloksasin

Doğru cevap: E

Levofloksasin geniş spektrumlu 3. kuşak bir kinolon türevi ve nadiren tüberküloz tedavisinde ve atipik mikobakteryel infeksiyonların tedavisinde kullanılır.

102. Tüberküloz ilaçlarından hangisi karaciğer mikrozomal enzimlerini indükleyen bir yan etkiye sahiptir? (Eylül- 96)

A) İzoniazid B) Rifampin
C) Etambutol D) Etionamid
E) PAS

Doğru cevap: B

Tüberkülozu bulunan hastalarda karaciğerden metabolize olan başka birçok ilaç kullanılabileceği için, ilaç etkileşimini tahmin etmek için, mikrozomal enzimler üzerine etkili tüberküloz ilaçlarını bilmek gerekir.

Soru döneminin kötü hazırlanmış sorularından biridir. Çünkü aslında iki cevabı vardır. Ancak sorudaki 'en doğru' şık hiç kuşkusuz rifampin'dir.

- Mikrozomal enzimleri indükleyen: Rifampin
- Mikrozomal enzimlerin bir alt tipini indüklerken diğer bir alt tipini inhibe eden: İzoniazid

103. Aşağıdaki antitüberküloz ilaçlardan hangisinin kullanımı sırasında, pridoksin eksikliğine bağlı konvülziyon ve periferik nöropati gelişebilir? (Eylül 2012)

A) Rifampin B) Bedakuilin
C) Levofloksasin D) İzoniazid
E) Etambutol

Doğru cevap: D

İzoniazid; pridoksin eksikliğine neden olan antitüberküloz ilaçtır. Pridoksin eksikliği nedeniyle nörotransmiter (GABA, Dopamin, Noradrenalin..) sentezi azalır. Santralde GABE erjik etkinin azalmasına bağlı konvülziyon ve periferde diğer nörotransmitterlerin azalmasına bağlı nöropati gelişir.

TÜBERKÜLOZ İLAÇLARININ ÖNEMLİ YAN ETKİLERİ

- **Hepatotoksite:** Pirazinaid, Etionamid, Rifampin, Rifabutin, İzoniazid
- **Otoksite, Nefrotoksite:** Streptomisin, Amikasin, Kanamisin, Kapreomisin
- **Hiperürisemi:** Pirazinamid, Etambutol, Morfazinamid
- **Retrobulber nörit, K ırmızı-yeşil diskromatopsi:** Etambutol
- **Vücut sıvılarında turuncu renk değişimi, Grip benzeri tablo:** Rifampin
- **Pridoksin eksikli, konvülziyon, periferik nöropati:** İzoniazid, Etionamid, Sikloserin

104.Pridoksine kimyasal olarak benzeyen buna bağlı olarak nörotoksisite geliştiren ve bu nedenle Vitamin B6 ile verilen antitüberküloz ajan aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan-98)

A) İzoniazid
B) Etambutol
C) Pirazinamid
D) Rifampin
E) Streptomisin

Doğru cevap: A

Detaylı bilgi için bir önceki sorunun açıklamasını inceleyiniz.

105.Hepatotoksik etkisi <u>en düşük</u> olan antitüberküloz ilaç aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül-87)

A) İzoniazid
B) Rifampisin
C) Pirazinamid
D) Streptomisin
E) Etionamid

Doğru cevap: D

Hepatotoksik etki oluşturmayan en önemli tüberküloz ilaçları; etambutol ve streptomisindir.

106.Tüberküloz tedavisi gören bir hasta, görme keskinliğinin azalması, kırmızı ve yeşil renkleri ayırt edememe gibi yan etkileri varsa aşağidakilerden hangi ilacı kullanıyor olabilir? (Eylül-97-Eylül-99)

A) Streptomisin
B) Etambutol
C) Pirazinamid
D) Rifampin
E) Aminosalisilik asit

Doğru cevap: B

Etambutol; retrobulber nörite ve kırmız-yeşil diskromatopsiye neden olabilir.

107.Aşağıdaki antitüberküloz ilaçlardan hangisi, intrasellüler olarak yerleşmiş basile etkili <u>değildir</u>? (Nisan 2000)

A) Etambutol
B) İzoniazid
C) Rifampin
D) Streptomisin
E) Pirazinamid

Doğru cevap: D

Aminoglikozidlerin, hidrofilik ilaçlar olduğu için hücre membranını geçerek hücre içine girmesi zordur. Streptomisin bir aminoglikoziddir ve hücre içine etkili değildir.

	Kaviter Lezyon	Hücre içi	Kazeöz Lezyon
İzoniazid	++	+	
Rifampin	++	+	+++
Streptomisin	++++	-	-
Pirazinamid		+ + +	
Etambutol	±	±	

108.Antitüberküloz ajanlardan hangisi metadon kullanan hastalarda yoksunluk semptomlarının ortaya çıkmasına neden olur? (Eylül-2000)

A) Etambutol
B) Streptomisin
C) Pirazinamid
D) Rifampin
E) Asetilsalisilik asit

Doğru cevap: D

Rifampin mikrozomal enzimleri indüklediği için karaciğerden metabolize olan birçok ilacın metabolizmasını hızlandırır ve etkilerini azaltır. Bir opiyat türevi olan metadon'un metabolizması rifampin kullanımında hızlanacağı için kişide bir yoksunuk sendromu gelişebilir.

ÖZELLİKLİ TÜBERKÜLOZ İLAÇLARI

- **Teratojenitesi düşük olan kombinasyon (Gebelerde güvenli olan):** İzoniazid+Etambutol
- **Bakteriyostatik etkinlik gösteren:** Etambutol (Diğerleri bakterisid'tir)
- **Teratojenite riski yüksek olanlar:** Etionamid, Levofloksasin, Streptomisin
- **Tek başına proflakside kullanılan, güçlü etkili olan:** İzoniazid
- **Sadece tüberküloz tedavisinde kullanılan (Dar spektrumlu olan):** İzoniazid
- **Tüberküloz dışı efeksiyonlarda da sıkça kullanılan:** Rifampin
  - o **Diğer endikasyonları:** S. aureus, H. influenza, Menigekok, Pox virus
- **İdrar yolundan değişmeden atılan (Üriner sistem tüberküloz tedavisi):** Sikloserin
- **Dağılım hacmi yüksek olanlar:** Klofazimin, Rifabutin
- Aynı zamanda antiparazitik ve antifungal etkisi de olan: Dapson
- **Genetik polimorfizm nedeniyle yavaş asetilleyicilerde periferik nöropati yapan:** İzoniazid
- **Mikrozomal enzimleri indükleyen:** Rifampin
- Mikrozomal enzimleri hem indükleyen hem de inhibe edebilen: İzoniazid

109.Genetik polimorfizm nedeniyle yavaş asetilleyici özelliği taşıyan bireylerde kullanıldığında etkisi uzayan tüberküloz ilacı aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 2006)

A) Rifampin
B) Streptomisin
C) Etambutol
D) İzoniazid
E) Pirazinamid

Doğru cevap: D

Yavaş asetilleyici olan kişilerde N-asetilasyon ile metabolize olan ilaçların etkisi uzayacak ve artacaktır.

"Mikobakteri tedavisinde kullanılan ilaçların etki mekanizmaları" başlıklı şekile bakınız.

N-asetilasyonla Metabolize Olan Ilaçlar

- Hidralazin (Antihipertansif)
- İzoniazid (Tüberküloz ilacı)
- Prokainamid (Antiaritmik)
- Sulfonamid (Antibiyotik)

110.Aşağıdaki antitüberküloz ilaçlardan hangisinin antibakteriyal etkisi; DNA-bağımlı RNA polimeraz inhibisyonu ile gerçekleşir? (Nisan 2009)

A) Rifampin
B) Etambutol
C) Sikloserin
D) Amikasin
E) İzoniazid

Doğru cevap: A

Soru tüberküloz ilaçlarının etki mekanizmasını sorgulamaktadır. DNA bağımlı RNA polimeraz enziminin subünitini bloke ederek etki gösteren tüberküloz ilacı Rifampindir.

RİFAMPİN

- **Kazeöz lezyonlardaki bakterilere karşı en etkili antitüberkülozdur.**
- Tüberküloz tedavisinde çok çabuk direnç geliştiği için hiçbir zaman tek başına kullanılmaz.
- **İzoniazid** kullanılamayan profilaksi vakalarında tek başına kullanılabilir.
- Atipik mikobakteri ve leprada da etkinliği vardır.
- **DNA bağımlı RNA polimeraz enziminin subünitini bloke** eder.
- **İlk tercih olduğu durumlar:** Menengokokal ve H. influenzae menenjiti profilaksisi. Stafilokok ve H. influenzae'de nazal portörlüğün eradikasyonu.

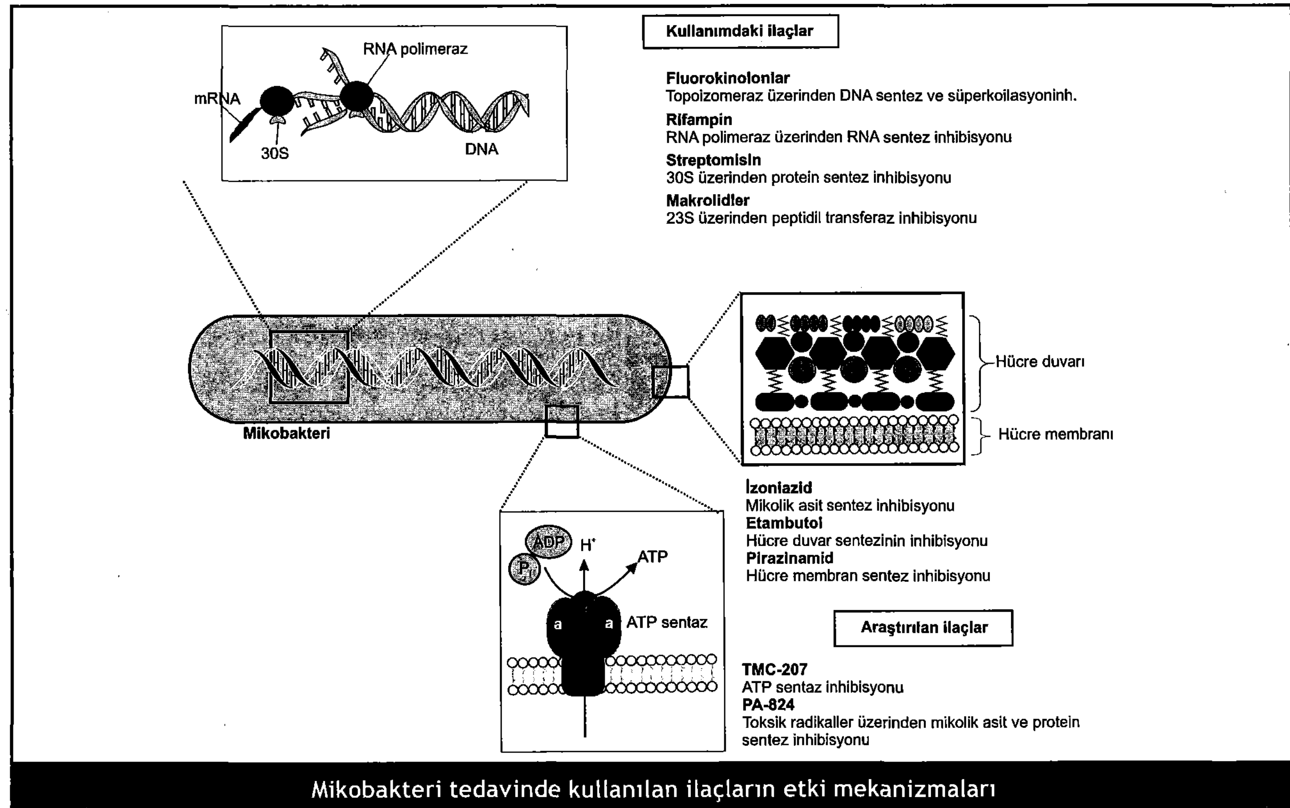
Etambutol

- Mikolik asitin hücre duvarına katılmasını inhibe eder.
- Doz bağımlı olarak **retrobulber nörit** oluşturabilir. Görme bulanıklığı, görmede santral skotomlar ve görme alanı daralması oluşur. 5 yaşın altında kullanılması kontrendikedir. Çünkü 5 yaş altındaki çocuklar retrobulber nöritin bulgularını tarif edemez ve körlük tablosu ortaya çıkabilir.
- Hiperürisemi yapabilir.
- **Diskromatopsi** (kırmızı ve yeşil renk için) gelişebilir.
- **Teratojenik değildir.**

Sikloserin

- Değişmeden idrarla atılır. Bu sayede üriner sistem tüberkülozlarında kullanılır.
- SSS'ye iyi geçer.
- **Alanin rasemaz** enzimini **inhibe** eder ve **alanin antimetaboliti** gibi davranır.

Kemoterapötikler



Mikobakteri tedavinde kullanılan ilaçların etki mekanizmaları

İzoniazid

- Sadece tüberkülozda etkilidir; bu yüzden çok dar spektrumludur.
- Mevcut antitüberküloz ilaçların en güçlüsüdür.
- **"Mikolik asit" sentezini inhibe** eder. Böylece bakterinin asite dayanıklı olma özelliği kaybolur.
- Hem kavite içindeki hızlı çoğalan hem de intrasellüler (makrofaj içi) bakterilere etkilidir.

Antibiyotikler İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Zaman bağımlı (konsantrasyon bağımsız) bakterisid etkili antibiyotikler...** Beta laktam grubu, glikopeptitler (vankomisin vb.), makrolidler, klindamisin
2. **Konsantrasyon bağımlı bakterisid etkili antibiyo tikler...** Aminoglikozidler, daptomisin, telavancin, polimiksinler
3. **Postantibiyotik etkililer...** Aminoglikozidler, florokinolonlar
4. **Hücre Duvar Sentezini İnhibe Eden Antibiyotikler...** Beta-laktamlar (Penisilinler, Sefalosporinler), Vankomisin / Teikoplanin, Dalbavansin/Telavansin, Fosfomisin, Basitrasin, Sikloserin
5. **Oral absorbsiyonu yiyecekler tarafından azaltılmayan penisilin...** Amoksisilin
6. **Penisilin G mide asidine dayanıksızdır.**
7. **Mide asidine dayanıklı olan penisilinler...** Penisilin V, azidosilin, amoksisilin, ampisilin, dikloksasilindir.
8. **Piperasilin, psödomonas auriginosa'ya (gram negatif aerob) karşı en etkili penisilindir.**
9. **Metisilin interstisyel nefrit yapar.**
10. **Ampisilin, psödomembranöz enterokolit yapar.**
11. **Yirmi-iki yaşında kadın hastada ilk doz penisilin V sonrası döküntü gelişiyor. Büyük olasılıkla hastada allerji geliştiği düşünülüyor. Penisilinlerin komponentlerinden hangisinin özellikle allerjik reaksiyondan sorumlu olduğu düşünülür...** Penisilloik asit içeriği
12. **Konvulziyon yapan antibiyotik...** Kinolon ve yüksek doz penisilin
13. **Penisilinlerin prokonvülzan olmasının nedeni aşağıdakilerden hagisidir...** Anti-GABAerjik etki
14. **Seftarolin ve seftabiprol, MRSA tedavisinde kullanılan en yeni sefalosporinlerdir.**
15. **MRSA tedavisinde kullanılan tek bata laktam antibiyotik seftarolin ve seftabiproldür. En geniş spektrumlu beta laktam antibiyotikler olan karbapenem grubu bile MRSA'ya etkili değildir.**
16. **Sefoperazon, seftriakson ve sefpiramid; safra + renal yolla atılan ve böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması gerektirmeyen sefalosporinlerdir.**
17. **Sefazolin batın içi <u>değil</u> rutin cerrahi proflakside kullanılır. Batın içi cerrahi proflakside anaerob etkinliği güçlü olan sefoksitin kullanılır.**
18. **Seftriakson, gonore tadvisinde tek doz kullanılır, safra çamuru oluşturur ve en uzun etkili sefalosporindir.**
19. **Beta-laktamaza duyarlılığı en düşük olan sefalosporin...** Dördüncü kuşak (Sefepim)
20. **Diğer beta laktam antibiyotiklere alerji varsa kimi kullanırsın...** Aztreonam
21. **Ertapenem'in, aşağıdaki bakterilerden hangisine karşı etkinliği yoktur...** Pseudomonas aeruginosa
22. **Bakteri hücre duvarı sentezi sırasında D-Ala-D-Ala yapısına bağlanarak yeni ünitelerin duvara eklenmesini inhibe eden antibiyotik...** Glikopeptidler (vankomisin, teikoplanin)
23. **Vankomisinin yan etkileri...** nefrotoksisite, ototoksisite, histamin salınımına bağlı (flushing, hipotansiyon, kırmızı boyun...), flebit'dir. Hepatotoksisite yapmaz.
24. **İntravenöz uygulaması hızlı yapıldığında histamin salınımına bağlı şok tablosu oluşturan antibiyotik ahangisidir...** Vankomisin
25. **Vankomisine benzemekle birlikte kas içine de uygulanabilen antibiyotik...** Teikoplanin
26. **Dalbavansin ve telavansin, koagülasyon test sonuçlarında bozulma yapar.**
27. **Fosfomisinin, gebelik kategorisi B'dir. Alt üriner sistem enfeksiyonunda oral yoldan tek doz olarak kullanılır.**
28. **Yüzeysel deri enfeksiyonları ve nazal dirençli stafilokok enfeksiyonlarında lokal olarak kullanılan ilaç...** Mupirosin
29. **Hücre membranında etki oluşturanlar...** polimiksin (fosfotidiletanolamine bağlanır), daptomisin, amfoterisin B, nistatin
30. **Daptomisin, akciğerde sülfaktan tarafından antagonize edildiği için pnömoni tedavisinde kullanılmaz. En önemli yan etkisi, rabdomyolizdir.**
31. **Balantidium coli tedavisinde kullanılan ve protein sentezini inhibe ederek etki oluşturan antibiyotik hangisidir...** Tetrasiklin
32. **Psödomonas ve proteus, tetrasikline doğal dirençlidir.**
33. **Minosiklin ve doksisiklinin; absorbsiyonları yiyecekler tarafından azaltılmaz, böbrek yetmezliğinde doz ayarlanmasına ihtiyaç duymazlar, SSS'e yüksek düzeyde geçerler, direnç geliştiğinde eflukse uğramadıkları için kullanılırlar.**
34. **En uzun etkili tetrasiklin...** Tigesiklin
35. **Yarı ömrü en uzun olan ve ilaç etkileşimin en az giren makrolid...** Azitromisin
36. **Klindamisin kullanmakta olan bir hastada ateş, diyare ve lenfositoz gelişiyor. Bu hastanın tedavisinde aşağıdakilerden hangisi kullanılabilir...** Vankomisin (Hastada psödomembranöz enterokolit (PME) tanımlanmaktadır.)

37. Psödomembranöz enterokolit tedavisinde ilk tercih metronidazol , en etkili tedavi ise oral yolla kullanılan vankomisindir. Fidaksomisin, makrolid grubu antibiyotiktir, protein sentezini inhibe eder ve psödomembranöz enterokolit tedavisinde oral vankomisin kadar etkilidir.

38. Aminoglikozidler mRNA'nın yanlış okunmasına neden olurlar. Bölünmüş dozlarda verilen ilacın günde tek seferde yüksek doz kullanımı toksik etkilerini arttırır.

39. Otuz yaşında kadın hasta gram negatif bakteriyal enfeksiyon nedeniyle gentamisin ile tedavi ediliyor. İlacın 2 gün sonra ölçülen plazma konsantrasyonu minimum inhibitör konsantrasyonun (MIC) altında olmasına rağmen, enfeksiyon hastalıkları uzmanı bu durumu dert etmiyor. Bunun nedeni aşağıdakilerden hangisidir... Gentamisin'in residüel bakterisid aktivitesi, plazma konsantrasyonu MIC altına düşse de devam eder. (Post antibiyotik etki)

40. Penisilinler ile kimyasal geçimsizliğe giren antibiyotik... Aminoglikozid

41. Renal korteksde en az biriken aminoglikozid... Streptomisin

42. Adenilaz, asetilaz ve fosforilaza en dirençli aminoglikozid... Amikasin

43. Psödomonas aureginosaya en etkili olan aminoglikozid aşağıdakilerden hangisidir... Tobramisin

44. Kistik fibrozis tedavisinde, inhale olarak da kullanılabilen antibiyotik aşağıdakilerden hangisidir... Tobramisin

45. Nefrotoksik, ototoksik ve nöromusküler blokaj yapıcı etkisi en fazla olan aminoglikozid... Neomisin

46. Yapı olarak aminoglikozdlere benzeyen, gonore tedavisinde seftriaksona alerji geliştiğinde kullanılan, gebelikte verilebilen... Spektinomisin

47. Aminoglikozidlerden; hepatik koma da; neomisin, tüberküloz tedavisinde; streptomisin, intestinal amip tedavisinde; paromomisin kullanılır.

48. Moksifloksasinin gram pozitif ve anaeroblara etkili olmasının nedeni... DNA topoizomeraz 4 inhibisyonu

49. En uzun etkili, böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması gerektirmeyen, üriner sistem enfeksiyonunda kullanılmayan kinolon... Moksifloksasin

50. Üriner sistem enfeksiyonu nedeniyle tedavi başlanan kadın hasta topuk ağrısından şikayet ediyor. Hastada Achilles tendonunda inflamasyon tespit ediliyor, bu hastada kullanılan en muhtemel antibiyotik... Kinolonlar

51. Solunum yollarına etkili kinolonlar... Levofloksasin, moksifloksasin, gemifloksasin

52. En kısa etkili, psödomonosa en etkili olan kinolon... Siprofloksasin

53. Sülfonamidlerin özellikleri... PABA analoğudurlar. Dihidropteroat sentetaz ve folat üretimini inhibe ederler

54. Sülfonamidlerin, methenamin gibi idrarı asitleştiren maddelerle birlikte kullanılmaları kontrendikedir. Çünkü asit idrarda taş oluştururlar.

55. Falciparum malarya tedavisinde primetamin ile kombine kullanılan, en uzun etkili sülfonamid türevi... Sulfadoksin

56. Dihidrofolat redüktaz inhibisyonu yaparak etki gösteren... Metotreksat, Primetamin, Proguanil, trimetoprim

57. DNA hasarı oluşturarak etki gösteren ve pulmoner fibrozis, demyelinizasyon gibi yan etkileri olan üriner antiseptik aşağıdakilerden hangisidir... Nitrofurantoin

58. Nocardia ve pnömosistis carinii tedavisi... Trimetoprim sülfometoksazol (kotrimaksazol)

59. Megaloblastik anemi gelişmesini engellemek için folinik asid ile birlikte alınması gereken antibiyotik aşağıdakilerden hangisidir... Trimetoprim

60. Tüberküloz profilaksisinde kullanılan ilaç hangisidir...İzoniazid

61. Mikolik asit sentezini inhibe ederek etki gösteren antitüberküloz ilaç aşağıdakilerden hangisidir... İzoniazid

62. Mitokondriyal ATP sentetaz inhibitörü tüberküloz ilacı... Bedakuilin

63. Etkisini asit pH de göstererek intraselüler bakterisidal etki gösteren antitüberküloz ilaç hangisidir... Pirazinamid

64. Kaviter lezyonlara en etkili tüberküloz ilacı... Streptomisin

65. Kazeöz lezyonlara en etkili tüberküloz ilacı... Rifampin

66. Hepatotoksik etkisi olmayan tüberküloz ilaçları...Etambutol, streptomisin, kapreomisin

67. İnfluenza benzeri (grip benzeri) tabloya neden olanlar... İnterferon ve rifampin

68. Sadece gram pozitiflere etkili olan... Glikopeptidler (vankomisin, teikoplanin), daptomisin

69. Sadece gram negatiflere etkili olan...Aztreonam, Aminoglikozidler, polimiksin B

70. Pseudomonas tedavisi... Piperasilin/ Tikarsilin/Mezlosilin/Karbenisilin (penisilin), Doripenem>İmipenem/Meropenem (karbapenem), Seftazidim/Sefepim (sefalosporin), Aztreonam (monobaktam), Tobramisin (aminoglikozid), Siprofloksasin (fluorokinolon), Polimiksin B

71. MRSA tedavisi... Vankomisin, Teikoplanin (Glikopeptid yapı), Seftarolin, Seftabiprol (Sefalosporin), Daptomisin (Lipopeptid yapı), Dalbavansin, Telavansin (Lipoglikopeptid yapı), Kuinapuristin, Dalfopristin (Streptograminler), Tigesiklin (Tetrasiklin grubu antibiyotiktir), Linezolid

ANTİHELMİNTİK-ANTİFUNGAL-ANTİPROTOZOAL İLAÇLAR

1. **Aşağıdaki antihelmintik ilaçlardan hangisi Ascaris lumbricoides, Ancylostoma duodenale enfestasyonlarının ve hidatik kist hastalığının tedavisinde kullanılır?** (Nisan 2015 Orijinal)

A) Niklozamid
B) Prazikuantel
C) Metrifonat
D) Albendazol
E) Dietilkarbamazin

Doğru cevap: D

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Helmint (Echinococcus granulosus) enfeksiyonlarında kullanılabilen ve mikrotubül sentezini baskılayarak etki oluşturan ilaç aşağıdakilerden hangisidir?** (Nisan 2015 BENZERİ)
>
> A) Prazikuantel
> B) Albendazol
> C) Metrifonat
> D) Dietilkarbamazin
> E) Niklozamid
>
> ***Doğru cevap: B***

Soruda antihelmintik ilaçların etki spektrumu hedeflenmektedir. Helmintler, nematodlar, trematodlar ve sestodlar olmak üzere 3 ana gruba ayrılırlar.

Soruda belirtilen Ascaris lumbricoides ve Ancylostoma duodenale nematod enfeksiyonlarıdır. Hidatik kist hastalığının etkeni ise sestod grubuna ait olan Echinococcus granulosus'dur. Her üçüne de etkili bir antihelmintik ilaç sorulmuştur.

Albendazol, Echinococcus granulusus ve E. multilocularisin oluşturduğu kist hidatik hastalığında ilk tercihtir. Diğer yandan sistiserkozis ve nörosistiserkozis tedavisinde ilk tercih antihelmintiktir. Ayrıca albendazol Kutanöz ve visseral larva migrans, Ascaris lumbricoides, Trichuris trichiura, Necator americanus, Ancylostoma duodenale, H. Trichomonas vajinalis, Giardia lamblia tedavilerinde etkilidir. Bu nedenle doğru seçenektir.

Niklozamid, Sestod enfeksiyonlarında prazikuantele alternatif olarak veya prazikuantelle birlikte kullanılır. Klinikte, Taenia saginata, Diflobotrium latum, Dipylidium caninum ve Hymenolepsis nana enfeksiyonlarında tercih edilir.

Prazikuantel, Schistomiasis'in bütün formlarına karşı etkilidir ve ilk tercihtir. (S Haematobium, Mansoni, Japonicum, Mekongi). Colonorchis sinensis, paragonimus westermani ve Hymenolepis nana infestasyonlarında ilk tercihtir. Taenia saginata, T. soliumda ve Diflobotrium latum'da ilk tercihtir. Alternatifi niklozamiddir. Sistiserkozisde albendazolün alternatifidir. Ancak kist hidatikte (Echinococcus granulosus) etkili değildir. Bu enfeksiyonda albendazol etkilidir.

Metrifonat, Schistosoma Haematobium'a etkili kolinesteraz inhibitörü organofosfattır

Dietilkarbamazin, doku nematodlarından olan Wuchereria bancrofti tedavisinde kullanılır.

ANTİHELMİNTİKLERİN ETKİ MEKANİZMALARI

- Mikrotübül sentez inhibisyonu yapanlar: Albendazol, Mebendazol, Thiabendazol
- Mikroflia immobilizasyonu, yüzey değişiklikleri yapan: Dietilkarbamazin
- GABAerjik etkiyi arttırarak paralizi oluşturan: İvermektin
- Kolinesteraz inhibisyonu yapan: Metrifonat
- Oksidatif fosforilasyon inhibisyonu & ATPaz aktivite stimülasyonu yapan: Niklozamid
- Miyonöronal bileşkeden asetilkolin blokajı ile paralizi oluşturan: Piperazin
- Miyonöronal kavşakta asetilkolin salınımını arttırma ve kolinesteraz inhibisyonu: Pirantel pomad
- Hücre membranında kalsiyuma geçirgenliğini arttırarak paralizi oluşturan: Prazikuantel
- Kontraksiyon ve paralizi ile kurtçukları mezenterden karaciğere sürükleyerek öldüren: Oksamnikuin

2. **Şistozomiazis tedavisinde öncelikle seçilmesi gereken ilaç; aşağıdakilerden hangisidir?** (Nisan 2009)

A) Mebendazol
B) Prazikuantel
C) İvermektin
D) Niklozamid
E) Pirantel pamoat

Doğru cevap: B

Trematod (Schistosoma, clonorchis sinensis) tedavisinde öncelikli ilaç Prazikuanteldir.

"Helmintler" başlıklı tabloya bakınız.

Kemoterapötikler

Helmintler

Nematodlar	Trematodlar	Sestodlar
• Ascaris lumbricoides • Trichuris trichiura • Necator americanus • Ancylostoma duodenale • Strongyloides stercoralis (strongyloidiazis etkeni) • Enterobius vermicularis • Trichinella spiralis • Trichostrongylus • Angiostrongylus cantonensis • Ancylostoma caninum/ brasiliense • Toxocara canis/cati **FİLARYALAR (DOKU NEMATODLARI)** • Wuchererıa bancrofti • Oncocerca volvulus • Dranculus medinensis • Loa Loa • Brugai malayi	• Schistosoma haematobium • Schistosoma mansoni • Schistosoma japonicum • Clonorchis sinensis • Paragonimus westermani • Fasciola hepatica • Fasciolopsis buski • Heterophyes heterophyes	• Taenia saginata • Taenia solium • Diphyllobothrium latum • Hymenolepis nana • Echinococcus granulosus • Echinococcus multilocularis

Helmintlerde ilaç seçimi

Helmint	Tedavi
Ascaris lumbricoides Trichuris trichiura Necator americanus	Albendazol Mebendazol Pirantel pomad
Strongyloides stercoralis Onchocerca volvulus	Ivermektin
Trichinella spiralis Enterobius vermicularis Angiostrongylus cantonensis	Mebendazol
Wuchereria bancrofti	Dietilkarbamazin
Dracunculus medinensis	Metronidazol
Schistosoma Clonorchis sinensis Hymenolepis nana Taenia saginata Diphyllobothrium latum	Prazikuantel
Echinococcus granulosus (kist hidatik) Cysticercosis	Albendazol
Fasciola hepatica	Bithionol, Triklabendazol

3. **Aşağıdaki antiprotozoal etkili ilaçlardan hangisi tripanozomiyazisin tedavisinde <u>kullanılmaz</u>?** (Nisan 2016 Orijinal)

   A) Melarsoprol
   B) Eflornitin
   C) Benznidazol
   D) Atovakuon
   E) Nifurtimoks

Doğru cevap: D

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Aşağıdaki antiprotozoal ilaç – endikasyon eşleştirmelerinden hangisi <u>yanlıştır</u>?** (Nisan 2016 BENZERİ)
>
> A) Pnömosistis jiroveci (carinii) – Trimetoprim - sülfometaksazol
> B) Toxoplazma gondii – Primetamin + sülfodiazin
> C) Leiscmania – Amfoterisin B
> D) Tripanozomiyazis – Atovakuon
> E) Balantidium coli – Tetrasiklin
>
> ***Doğru cevap: D***

Protozoal enfeksiyonlarda kullanılan ilaçların isimleri zaman zaman sorgulanmaktadır. Bu soruda tripanozomiyazisin tedavisinde yeri olmayan ilaç sorulmuştur.

TRİPANOZOMİAZİS tedavisinde kullanılan ilaçlar:

- Suramin
- Pentamidin
- Melarsoprol
- Nifurtimoks
- Eflornitin
- Benznidazol

Atovakuon, plasmodium falciparum profilaksi ve tedavisinde kullanılır. Ayrıca, pnömosistis jiroveci (carinii) ve toxoplazma gondii tedavisin de de kullanılabilir.

"Antiprotozoal ilaçlar" başlıklı tabloya bakınız.

4. **Viseral ve kutanöz leishmaniazis tedavisinde <u>öncelikle</u> tercih edilen ilaç aşağıdakilerden hangisidir?** (Eylül 2015 Orijinal)

   A) Sodyum stiboglukonat
   B) Metronidazol
   C) Atovaquon
   D) Paromomisin sülfat
   E) Primakin

Doğru cevap: A

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Aşağıdaki ilaçlarda hangisi Leishmania tedavisinde <u>kullanılmaz</u>?** (Eylül 2015 BENZERİ)
>
> A) Sodyum stiboglukonat B) Pentamidin
> C) Tinidazol D) Paromomisin
> E) Amfoterisin B
>
> ***Doğru cevap: C***

Leishmania gibi protozoalara etkili ilaçlarla ilgili sorularda genellikle grubun en etkili ilacı sorgulanır.

Leishmania tedavisinde primer ilaç sodyum sitiboglukonattır (sodyum antimoni glukonat). Soru kökünde öncelikli tercih edilen denildiği için de bu seçeneğe yönelmek gerekir. Sodyum sitiboglukonat direnci olan hastalarda viseral Leishmaniazisde alternatif ilaç lipozomal amfoterisin B'dir. Bunun dışında kutanöz ve viseral formlarda miltefosin (oral) ve yine viseral hastalıkta çok etkili olan paromomisin

de kullanılır. Pentamidin kutanöz formlarda etkilidir. Ayrıca meglumine-antimonat'da kullanılır.

Metronidazol ve tinidazol, anaerob bakteriler ve anaero protozoolara karşı etkin antibiyotiktir. Entamoeba.histolytica'ya karşı hem lümen hem de dokuda etkilidir. Ayrıca trichomonas vaginalis ve giardia lamblia tedavisinde de kullanılır. Leishmania tedavisinde kullanılmaz.

Atovaquon, ubikinon analoğudur. Pnömosistis jiroveci tedavisinde kullanılır. Ayrıca proguanil ile kombine olarak falciparum malaryasının tedavi ve proflaksisinde kullanılır.

Paramomisin, intestinal amibiazis tedavisinde oral olarak kullanılan aminoglikoziddir.

Primakin, plasmodium vivax ve plasmodium ovale'nin hipnozoit formlarını inhibe eden malarya ilacıdır. Pnömosistis jiroveci tedavisinde klindamisin ile kombine kullanılır.

"Antiprotozoal ilaçlar" başlıklı tabloya bakınız.

5. **Aşağıdaki antihelmintiklerden hangisi asetilkolin reseptör blokajı ile etki gösterir?** (Eylül-98)

A) Klorokin
B) Mebendazol
C) Metranidazol
D) Piperazin
E) Tiabendazol

Doğru cevap: D

Piperazin parazitte nöromusküler kavşakta kas membranını hiperpolarize ederek impuls iletimini bloke eder ve sonuçta flask paralizi oluşturur.

Antiprotozoal ilaçlar		
Protozoal etkenler	**İlk seçenek ilaç**	**Alternatif ilaç**
Giardia lamblia	Tinidazol -Metronidazol	Albendazol-furazolidon / Nitazoksanid
Leishmania	Sodyum stiboglukonat	Meglumine-antimonat/pentamidin/ amfoterisin B, paromomisin
Trichomonas	Metronidazol	Tinidazol
Pneumocystis jiroveci (P. carinii)	Trimetoprim-sulfametoksazol	Klindamisin+primakin, pentamidin (inhalasyon)/trimetoprim-dapson/ spiramisin (gebe) /Atovakuon
Toxoplasma gondii	Primetamin+sulfadiazin+folinik asid Primetamin+klindamisin+folinik asid	Primetamin veya trimetoprim-sulfametoksazol ile azitromisin, klaritromisin, atovokuon, dapson kombine edilebilir. Spiramisin: Gebelikte kullanılır.
Trypanosoma brucei rhodesiense (Doğu Afrika tip) Erken evre	Suramin	Pentamidin
Trypanosoma brucei rhodesiense (Doğu Afrika tip) SSS tutulumu	Melarsoprol (SSS tutulumu-ileri evre)	Eflornitin
Trypanosoma brucel Gambiense (Batı Afrika tip) (Erken evre)	Pentamidin (erken evre)	Suramin / eflornitin
Trypanosoma brucei Gambiense (Batı Afrika tip) SSS tutulumu	Eflornitin (SSS tutulumu-ileri evre)	Melarsoprol, eflornitin-nifurtimoks
Trypanosoma cruzi (Chagas hastalığı / Amerikan Tripanozoması)	Nifurtimoks	Benznidazol
Balantidium coli	Tetrasiklin	Metronidazol
Crptosporidiozis	AIDS hastalarında antiretroviral tedavi Nitazoksanid	Azitromisin Paromomisin
Babesia	Klindamisin + kinin (şiddetli hastalık)	Azitromisin + Atovokuan (hafif-orta hastalık)
İsospora belli	Trimetoprim-sulfametoksazol	Primetamin +folinik asid
Microsporidia	Albendazol	Fumagillin
Cyclospora cayetanensis	Trimetoprim-sulfametoksazol	
Dientamoeba fragilis	İyodokinol	Tetrasiklin / Paromomisin

Spastik felç oluşturanlar
• Pirantel pamoat • Levamizol • Prazikuantel
Flask felç oluşturanlar
• Piperazin

6. Etki mekanizması göz önünde bulundurulduğunda, anti-helmintik tedavide kullanılan pirantel pamoat aşağıdaki ilaçlardan hangisiyle birlikte <u>kullanılmamalıdır</u>? (Şubat 2018 Orijinal)

A) Mebendazol
B) Piperazin
C) Prazikuantel
D) Metrifonat
E) Niklozamid

Doğru cevap: B

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Aşağıda yer alan anti-helmintik ilaç eşleştirmelerinden hangisi, birisi spastik felç, diğeri gevşek felç oluşturmak yolu ile parazitler üzerine etki eder?** (Şubat 2018 BENZERİ)
>
> A) Mebendazol-Niklozamid
> B) Pirantel pomoat-Piperazin
> C) Pirantel pomoat-Levamizol
> D) Mebendazol-Metrifonat
> E) Piperazin-Mebendazol
>
> ***Doğru cevap: B***

Antihelmintik ilaçların etki mekanizmasını sorgulayan bir soru. Ancak dikkat edilmesi gereken nokta, etki mekanizmalarının birbirinin tersi olması ve bu nedenle aslında birlikte kullanımlarının da uygun olmamasıdır.

Seçeneklerde yer alan ilaçların etki mekanizmalarına göz atacak olursak, içlerinde bir tanesi gevşek felç yapmaktadır, o da piperazindir. O halde piperazinin karşısına spastik felç yapan bir ajan koymak gerekir. Bunlar, pirantel pomoat, levamizol ya da metrifonat olabilir. Seçeneklerde yer almayan prazikuantel de spastik felç yapar. Piperazin ile doğru eşleşme sadece "B" seçeneğinde vardır.

Piperazin

GABA A reseptör agonisti etkisi ile klor kanallarını açarak gevşek (flask) paralizi yaratır.

Levamizol

Nikotin benzeri etki ile nöromusküler kavşağı önce uyarır sonra felç eder. Spastik felç oluşturur.

Pirantel Pamoat

Depolarizan nöromusküler bloker ve kolinesteraz enzim inhibitörüdür. Parazitte katyon kanallarını açarak nikotinerjik reseptörlerinn devamlı uyarılmasına bağlı spastik felç oluşturur.

Mebendazol

- Helmintlerdeki tübülinin polimerizasyonunu engelleyerek, mikrotübül sentezini baskılarlar.
- Helmintlerde mikrotübüller aracılığı ile oluşan glukoz geri alımı gibi fonksiyonları baskılarlar.
- Mitokondrial fumarat redüktaz enzimini inhibe ederler.
- Oksidatif fosforilasyonda kenetlenmeyi inhibe ederler.

Metrifonat

Sadece Schistosoma haematobium'a etkili kolinesteraz inhibitörü organofosfattır. Spastik felç yapar.

Niklozamid

Parazitte oksidatif inhibisyonu oluşturarak veya ATP'az aktivitesini arttırarak yetişkin parazitleri hızla öldürür.

7. Aşağıdakilerden hangisi Taenia solium'a bağlı sistiserkozisin tedavisinde <u>ilk</u> seçenektir? (Nisan 2002)

A) Mebendazol
B) Pirantel pamoat
C) Niklozamid
D) Albendazol
E) Metronidazol

Doğru cevap: D

Sorulduğu dönemde bu sorunun cevabı prazikuantel idi. Ancak günümüzde son textbook'lara göre cevap artık albendazoldür.

"Helmint infeksiyonlarında ilaç seçimi" başlıklı tabloya bakınız.

Helmint infeksiyonlarında ilaç seçimi

	İlk tercih	Alternatif
Ascaris lumbricoides	Mebendazol Albendazol Pirantel pamoat	Piperazin Levamizol İvermektin
Ancylostoma duodenale Necator americanus	Pirantel pamoat Albendazol Mebendazol	Levamizol
Enterobius vermicularis	Mebendazol Pirantel pamoat	Piperazin
Strongyloides stercoralis	İvermektin	Albendazol Tiabendazol
Trichuris trichiura	Mebendazol	Albendazol
Trichinella spiralis	Mebendazol	Albendazol
Wuchereria bancrofti	Dietilkarbamazin İvermektin	Albendazol
Dracunculus medinensis	Metronidazol	Tiabendazol
Taenia saginata	Prazikuantel Niklozamid	Albendazol
Taenia solium	Prazikuantel	Albendazol
Hymenolepis nana	Prazikuantel	Niklozamid
Sistisekoz	**Albendazol**	**Prazikuantel**
Echinococcus granulosus Echinococcus multilocularis	Albendazol	Mebendazol

8. Amebiazis tedavisinde kullanılan aşağıdaki ilaçlardan hangisi dokularda yerleşen amiplerin tedavisinde etkili olup, kolonik amebiazis tedavisinde kullanılmaz? (Eylül 2009)

A) Metronidazol
B) Klorokin
C) Diloksanid furoat
D) İyodokinol
E) Paromomisin

Doğru cevap: B

Amip tedavisi lokalizasyona göre değişiklik gösterir. Klorokin ve emetin karaciğerdeki amiplere etkilidir.

AMİP TEDAVİSİ (Entamoeba histolitica)

Amip Lokalizasyonları: Gastrointestinal sistem lümeni & Karaciğer

Amip Tedavisi: Lokalizasyona göre düzenlenir

- Özellikle **lümendeki** amibe etki edenler: Diloksanid, İodokuinol, Paromomisin
- Özellikle **karaciğerdeki** amibe etki edenler: Klorokin, Emetin
- Hem karaciğerdeki hem de lümendeki amipte etkili olanlar: Metronidazol, Tinidazol, Ornidazol
- Kist çıkaranda asemptomatik portörlük tedavisinde tercih edilen: Diloksanid

Antiamibiklerin Etki Mekanizmaları

- Amipte metabolize olunca serbest oksijen radikali ile DNA hasarı oluşturan: Metronidazol (Flagyl®), Ornidazol (Biteral®), Tinidazol, Seknidazol
  - o NADH ve NADPH havuzunu boşaltarak nukleusta DNA replikasyonunu bozan radikaller (ferrodoksin radikalleri) üretirler
  - o Lipofilik yapı: Oral absorbsiyonları iyidir. Karaciğerden metabolize edilerek atılırlar.
- Protein sentez inhibitörü, aminoglikozid türevi: Paromomisin
- Pirüvat-ferrodoksin oksidoredüktaz inhibitörü: Nitazoksamid
- Mekanizması bilinmeyenler: İodokuinol, Diloksanid, Emetin, Dihidroemetin

9. Hücre membranında bulunan sterollere bağlanarak etki gösteren antifungal aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan-88)

A) Amfoterisin B
B) Flukonazol
C) Polimiksin B
D) Griseofulvin
E) Flusitozin

Doğru cevap: A

Amfoterisin B ve nistatin duyarlı fungus türlerinin hücre membranında bulunan bazı sterollere bağlanır ve böylece membran permeabilitesini bozar.

AMFOTERİSİN B

Hedefi: Fungus hücre membranıdır

- Mekanizma: Ergosterole bağlanarak membran permeabilitesini arttırır, delik açar.
- Nefrotoksiktir, lipid formülasyonunda bu risk azalır.

Direnç Mekanizması: Fungus, membran yapısındaki ergosterol miktarını azaltır.

- Amfoterisin B'ye intrinsik direnci olan mikroogranizmalar: Cadida lusinate, Pseudallescheria boydii

Amfoterisin B'nin Yapısı: Ampifatiktir (Lipofilik ve hidrofilik kısımlar içerir)

- Yüksek oranda plazma proteinlerine bağlanır (intoksikasyonda diyaliz başarısız)
- Ancak beyin-kan bariyerini geçiş oranı düşük: İntratekal uygulama gerektirir.
- İntravenöz uygulama için lipozomal preperatları kullanılır.

Gastrointestinal sistemden absorbsiyonu: Düşüktür

- Sistemik etki için oral yoldan uygulanmaz
- Sadece lümen içi fungus enfeksiyonlarında oral yoldan kullanılır

Amfoterisin B'nin Etki Spektrumu: Geniştir

- Candida albicans
- Cryptococcus neoformans
- Histoplasma capsulatum
- Blastomyces dermatitidis
- Caccidiodes immitis
- Aspegillus fumigatus

"Antifungal İlaçların Etki Mekanizması" başlıklı şekile bakınız.

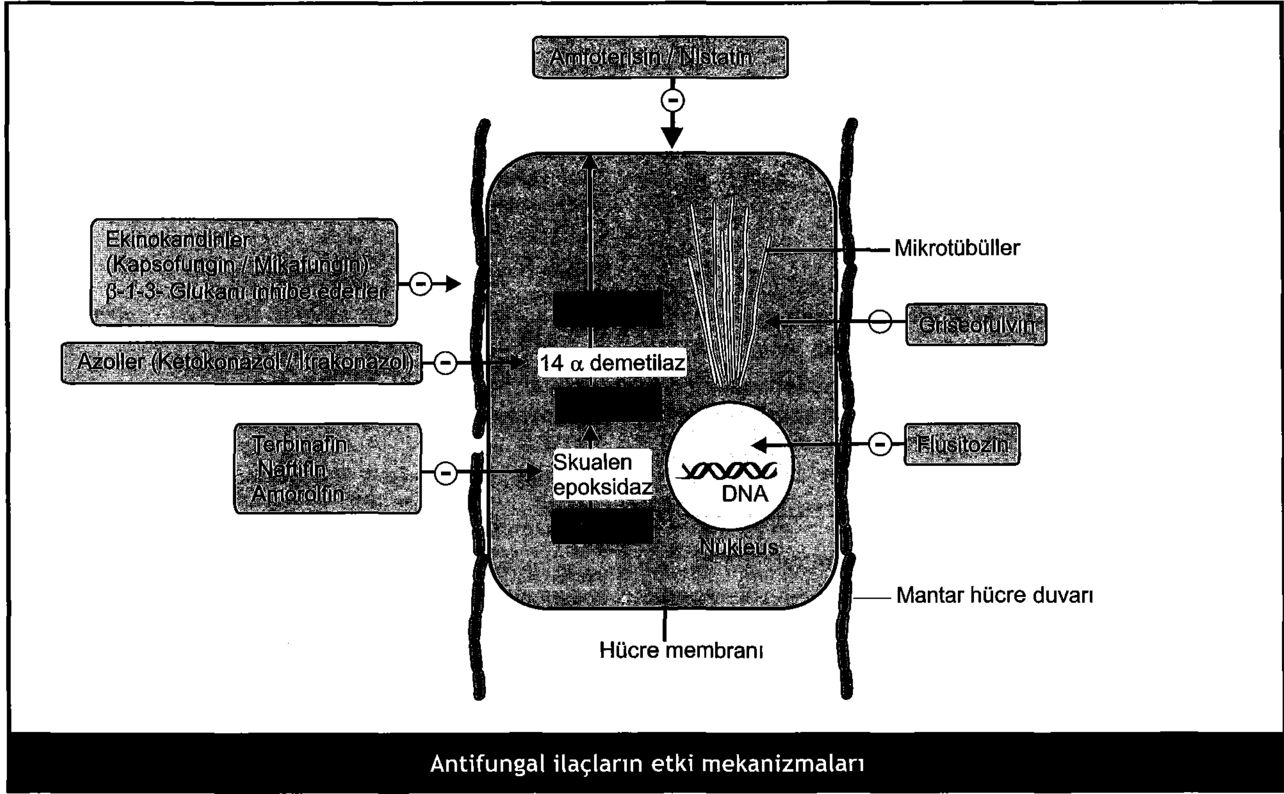
Amfoterisin B'nin yan etkileri	
İnfüzyon İlişkili	**Kümülatif Toksite**
❒ Baş ağrısı ❒ Kas spazmları ❒ Hipotansiyon ❒ Ateş, Titreme	❒ Nefrotoksite ❒ Hipokalemi, Hipomagnezemi ❒ Renal tübüler asidoz ❒ Anemi (Eritropetin eksikliği nedeniyle) ❒ Epilepsi, Arakidonoit (İntratekal uygulamada)

10. Aşağıdakilerden hangisi antifungal olarak kullanılmaz? (Eylül-88)

A) Amfoterisin
B) Griseofulvin
C) Nistatin
D) Flusitozin
E) Siklohekzimid

Doğru cevap: E

Siklohekzimid, ökaryotik hücrelerde 60S alt ünitesinde meydana gelen protein sentezini engelleyen bir antibiyotiktir.Antifungal olarak kullanılmaz.



Antifungal ilaçların etki mekanizmaları

11. Griseofulvin aşağıdakilerden hangisinde kullanılır? (Nisan-94)

A) Kandida
B) Dermatofit
C) Histoplazmozis
D) Aspergillozis
E) Blastomikozis

Doğru cevap: B

Griseofulvin; keratinize dokularda biriktiği için dermatofit tedavisinde etkili antifungal ilaçtır.

MUKOKÜTANÖZ FUNGAL ENFEKSİYONLARIN TEDAVİSİ

Sistemik Olarak Uygulananlar

- Keratinize (cilt & tırmak) dokularda birikirler. Bu nedenle dermatofit tedavisinde etkindirler
- **Griseofulvin** (Etki mekanizması: Mikrotübül inhibisyonu yapar) (Antimitotik etkilidir)
  - o Mikrozomal enzimleri indükleyerek varfarinin metabolizmasını hızlandırır
  - o Onikomikoziste kullanılmaz
  - o Porfiriası olanlarda kontrendikedir
  - o Disülfiram benzeri reaksiyona neden olabilir
- **Terbinafin** (Etki mekanizması: Skualen epoksidazı inhibe eder) (Lamisil®)
  - o Ergosterol sentezinin erken basamağını inhie eder
  - o Onikomikozis tedavisinde daha etkindir

12. Aşağıdakilerden hangisi mantar enfeksiyonlarının tedavisinde <u>kullanılmaz</u>? (Nisan-96)

A) Flusitozin
B) Nistatin
C) Griseofulvin
D) Amfoterisin B
E) Idoksüridin

Doğru cevap: E

İdoksuridin HSV'ye karşı lokal olarak (keratit) kullanılan antiviral bir ilaçtır.

13. Aşağıdakilerden hangisi sistemik etki gösteren antifungal bir ilaçtır? (Eylül 2009)

A) Flukonazol
B) Nistatin
C) Klotrimazol
D) Mikonazol
E) Tiokonazol

Doğru cevap: A

Flukonazol; sistemik antifungal tedavi seçeneklerinden biridir.

TOPİKAL ANTİFUNGAL AJANLAR

- Klotrimazol
- Ekonazol
- Mikonazol
- Terkonazol
- Tiokonazol
- Naftifin
- Tolnaftat
- Haloprojin

Kemoterapötikler

14. Aşağıdaki antifungal ilaçlardan hangisi Candida enfeksiyonlarında kullanılmaz? (Aralık 2010)

A) İtrakonazol
B) Amfoterisin B
C) Kaspofungin
D) Griseofulvin
E) Nistatin

Doğru cevap: D

Griseofulvinisedermatofitmantarenfeksiyonlarının (dermatofitoz) ana ilaçlarından biridir; Candida kökenli cilt enfeksiyonlarında kullanılamaz.

Sistemik candida enfeksiyonlarının tedavisinde amfoterisin-B ve azol grubu antifungaller (flukanazol, itrakonazol vb.) kullanılır. Lokal Candida infeksiyonlarının tedavisinde ise kullanılan ilaç nistatindir.

15. Toksoplazmozisin en hızlı tedavi şekli; aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül-88)

A) Sülfadiazin + Primetamin
B) Sülfadiazin + Folinik asit
C) Primetamin + Folinik asit
D) Primetamin + Folinik asit+Sülfadiazin
E) Spiramisin + Folinik asit

Doğru cevap: D

"Protozoon tedavisi" başlıklı tabloya bakınız.

Protozoon tedavisi		
Organizma & Hastalık	**Tercih Edilen Tedavi**	**Alternatif Tedaviler**
Babesia	Klindamisin +Kinin	Atovakon, Azitromisin
Balantidium coli	Tetrasiklin	Metronidazol
Cryptosporidium	Paromomisin	Azitromisin
Cyclospora	Kotrimoksazol	
Pneumocystis jiroveci/carinii	Kotrimoksazol	Pentamidin, Trimetoprim-dapson, Klinamisin+Primakin, Atovakuon
İsospora belli	Kotrimoksazol	Primetamin+Folinik asit
Giardia lamblia	**Metronidazol, Tinidazol**	Furazolidon, Albendazol
Trichomonas vaginalis	Metronidazol, Tinidazol	
Dientamoeba fragilis	Iodoquinol	Tetrasiklin, Paramomisin
Microsporidia	Albendazol	
Trypanosoma cruzi	Nifurtimoks, Benznidazol	
Toxoplasma gondii	Primetamin+Klind amisin+Folinik asit **Primetamin+Sül fadiazin+Folinik asit** Gebelerde: Spiramisin	
Leishmaniasis (visseral)	Sodyum stiboglukonat	Amfoterisin, Meglumin, Pentamidin, Miltefosin, Paromomisin
Leishmaniasis (kütanöz)	Sodyum stiboglukonat	Amfoterisin, Meglumin, Pentamidin
Acanthamoeba	Polihekzametilen biguanid	Propamidin isetionat

16. Giardia lamblia infeksiyonunun tedavisinde ilk tercih edilmesi gereken ilaç aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 2004)

A) Amoksisilin
B) Trimetoprim-sulfametoksazol
C) Metronidazol
D) Klindamisin
E) Sulbaktam-ampisilin

Doğru cevap: C

Giardia lamblianın primer tedavisi metronidazol, tinidazol kullanılır.

Detaylı bilgi için bir önceki sorunun açıklamasını inceleyiniz.

17. Primakin ile tedavi edilen zenci erkeklerde çok ciddi hemolitik reaksiyonun sebebi nedir? (Eylül-97)

A) Kolinesteraz enzim inhibisyonu
B) Sitokrom P450 enzim indüksiyonu
C) Fosfolipaz C aktivasyonu
D) Eritrosit G6PD eksikliği
E) Eritrosit piruvat kinaz eksikliği

Doğru cevap: D

Malarya ilaçlarının bir çoğu glukoz 6-fosfat dehidrogenaz (G6PD) eksikliğinde hemolize neden olur. G6PD eksikliğinde hemolize neden olabilen ilaçlar önemlidir.

18. Aşağıdakilerden hangisi; metronidazol'ün yan etkilerinden biri değildir? (Eylül 99)

A) His kusuru **B)** Ağızda metalik tat
C) Bulantı, kusma **D)** Mesane atonisi
E) Disülfiram benzeri reaksiyon

Doğru cevap: D

Aşağıdaki listeyi inceleyiniz.

Metronidazol'ün Yan Etkileri

- Ağız kuruluğu, Ağızda metalik tat
- Kusma, Diyare, Disüri, Koyu idrar, Güçsüzlük
- Santral sinir sistemi toksitesi: Ataksi, Ensefalopati, Epilepsi, İnsomnia, Vertigo
- Periferik nöropati
- Pankreatit
- Disülfiram benzeri reaksiyon

19. Aşağıdakilerden hangisi Trichomonas tedavisinde ilk tercih edilmesi gereken ilaçtır? (Eylül 99)

A) Metronidazol **B)** Mebendazol
C) Albendazol **D)** Tiabendazol
E) Prazikuantel

Doğru cevap: A

Trichomonas vaginalis tedavisinde metronidazol, tinidazol kullanılır.

Kemoterapötikler

METRONİDAZOL'ÜN ENDİKASYONLARI

Bakteri

- Bacteriodes fragilis
- Clostridium difficile (PME)
- H. pylori
- Fusobacterium
- Gardenella (Bakteriyal vaginozis)

Protozoa

- Entamoeba histolitika (Amibiazis)
- Giardia lamblia (Giardiazis)
- Trichomonas vaginalis

Antihelmintik-Antifungal-Antiprotozoal İlaçlar İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Azoller amfoterisin B ile kombine kullanılmazlar. Çünkü azoller amfoterisin B'nin etki göstermesi için gerekli olan ergosterolün sentezini azaltırlar.**
2. **Steroid sentezini azaltan, jinekomasti ve menstrüel düzensizlik yapan azol....** Ketokonazol
3. **Hepatik mikrozomal enzimlerini en az inhibe eden ve ilaç etkileşimini en az oluşturan azol...** Flukonazol
4. **Renal yol ile atılan azol...** Flukonazol
5. **Zigormikoz ve mukormikozise de etkili olan en geniş spektrumlu azol türevi...** Posakonazol
6. **Amfoterisin B' ye dirençli aspergillozisde ilk tercih olarak kullanılan antifungal...** Vorikonazol
7. **Vorikonazolün en sık görülen yan etkisi...** gece görüşünün bozulması ve fotofobi
8. **Mantarların hücre duvarında Beta 1-3 glukan sentezini inhibe eden antifungal ajan...** Ekinokandinler (Kaspofungin, mikafungin)
9. **Amfoterisin B, nefrotoksikdir ve hipokalemi yapar.**
10. **Azol türevlerinin etki mekanizması aşağıdakilerden hangisidir...** 14 α-demetilaz enzimini inhibe ederek lanosterolden ergosterol oluşumunu engeller.
11. **Squalen epoksidazı inhibe ederek ergosterol sentezini azaltan, hücre membranına etkili antifungal...** Alliaminler (terbinafin, naftitin)
12. **Amfoterisin B ve nistatin dermatofit tedavisinde kullanılmaz.**
13. **Griseofulvin ve terbinafin dermatofit tedavisinde kullanılır.**
14. **Flusitozin SSS'e yüksek oranda geçer. Tek başına kullanılmaz. Genelde amfoterisin B veya itrakonazol ile kombine kullanılır. Kemik iliği depresyonu yapar.**
15. **Mantar enfeksiyonu nedeniyle flusitozin tedavisi gören bir hastada, flusitozin, memeli hücrelerindeki hangi enzimin eksikliği nedeniyle selektif olarak mantar hücrelerine etki eder...** Sitozin deaminaz (Flusitozin, fungal hücrelerde bulunan sitozin deaminaz enzimi tarafından 5-FU'ya daha sonra da aktif metaboliti fluororudin tirifosfata (FUTP) çevrilir ve mantar hücrelerinde DNA ve RNA sentezini baskılar. Sitozin deaminaz memeli hücrelerinde yoktur.)
16. **Nistatin, dermatofit tedavisinde kullanılmaz. Sadece orofarengeal ve vajinal candidadiazisin lokal tedavisinde kullanılır.**
17. **Mikonazol, topikal antifungal ilaçdır, vulvovajinal kandidiazisde kullanılır, gebelikte güvenlidir.**
18. **P.carinii tedavisinde kullanılan ubikinon analoğu ilaç hangisidir...** Atovokuan
19. **Gebede toksoplazmanın tedavisi...**Spiramisin
20. **Hipnozoit forma etkili olan sıtma ilacı...** Primakin
21. **Malaryada primer karaciğerde tutulumunda etkili olanlar....** Primakin ve Atovokuan/ proguanildir.
22. **Paromomisin, oral yolla kullanılan aminoglikoziddir. Amip tedavisinde lümene etki gösterir. Doku trofozoitlerine etkili değildir.**
23. **Artemisinin, en etkili kan şizontositidir, akut tedavide kullanılır, proflakside kullanılmaz.**
24. **Doksisiklin ve atovokuan sıtma da tüm bölgelerde proflakside kullanılır.**
25. **Metronidazol, sadece anaeroblara karşı etkilidir. Psödomonas aureginoza (aerob)'ya karşı etki göstermez.**
26. **Fasciola hepatica tedavisinde Triklabendazol ve bithionol kullanılır.**

Klorokin, oral yoldan verildiğinde barsağa ulaşamadan hızla ve tam emilir, bu sebeple intestinal amibiyasis tedavisinde kullanılmaz, karaciğer amibine etkilidir.

ANTİVİRAL İLAÇLAR

1. **Herpes simpleks keratitinin tedavisinde sadece topikal uygulanabilen antiviral ilaç aşağıdakilerden hangisidir?** (Nisan 2014 Orijinal)

   A) Sidofovir
   B) İdoksuridin
   C) Foskarnet
   D) Valasiklovir
   E) Famsiklovir

Doğru cevap: B

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Aşağıdaki antiviral ilaç - endikasyon eşleştirmelerinden hangisi yanlıştır?** (Eylül 2014 benzeri)
>
> A) İdoksuridin – Herpes simpleks keratitinde topikal yolla
> B) Fomivirsen – Sitomegalovirüs retinitinde intravitreal yolla
> C) Dokosanol – Herpes labialisde topikal olarak
> D) Pensiklovir - Herpes labialisde topikal olarak
> E) Asiklovir - Sitomegalovirüs retinitinde oral yolla
>
> ***Doğru cevap: E***

Herpes simpleks tedavisinde kullanılan ilaçların sorgulandığı kolay sayılabilecek soru.

İdoksuridin / Trifluridin: Herpes simpleksin oluşturduğu oküler infeksiyonlarda lokal olarak kullanılırlar. İdoksuridin herpes ve poks virüs enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan iyotlanmış timidin analoğudur. HSV herpes simpleks keratiti tedavisinde oftalmik olarak kullanılır. Ağrı, kaşıntı ve nadiren ödeme neden olabilir.

HSV LOKAL TEDAVİ

- Pensiklovir
- İdoksuridin
- Trifluridin
- Docosanol

Dokosanol: HSV' nin plazma mambranına füzyonunu engelleyen alkol yapısındaki antiviral ilaçdır. Herpes labialisde topikal olarak kullanılır.

Pensiklovir: Herpes labialisde topikal olarak kullanılır. CMV' ye etkili değildir.

Fomivirsen: CMV retinitinde intravitreal olarak kullanılır.

Asiklovir: HSV ve VZV' ye karşı etkli olan antiviral ilaçdır. CMV' ye karşı etkili değildir.

2. **Aşağıdaki antiviral ilaçlardan hangisi herpes virusuna karşı etkilidir?** (Eylül 2005)

   A) İdoksuridin
   B) Amantadin
   C) Oseltamivir
   D) Rimantadin
   E) Zanamivir

Doğru cevap: A

Herpesviruslara karşı etkili ilaçlar: Asiklovir, Gansiklovir, Famsiklovir, İdoksuridin, Trifluridin, Foskarnet, Vidarabin, Fomivirsen, Docosanol'dür.

Zanamivir ve oseltamivir nöraminidaz enzim inhibitörüdür. İnfluenza A ve B tedavisinde kullanılır.

Amantadin ve rimantadin influenza A tedavisinde kullanılır.

3. **Sitomegalovirus (CMV) tedavisi için aşağıdakilerden hangisi kullanılır?** (Eylül-92)

   A) Amantadin
   B) İdoksuridin
   C) Vidarabin
   D) Gansiklovir
   E) Asiklovir

Doğru cevap: D

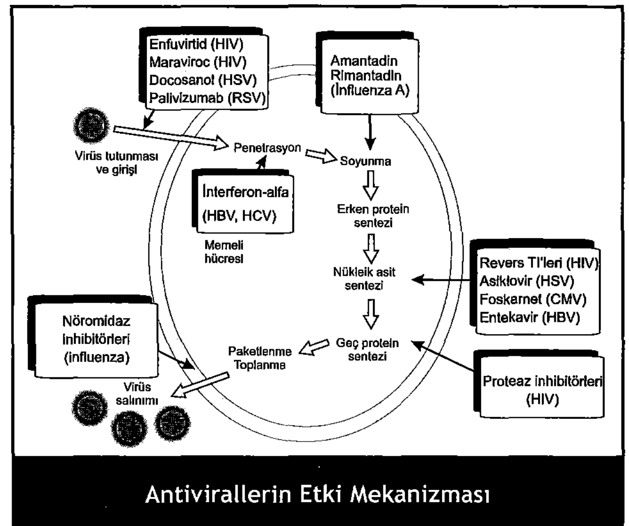
Gansiklovir asiklovirin sentetik nükleozid analoğudur. İmmün sistemi baskılanmış CMV infeksiyonlu hastaların tedavisinde kullanılır.

Amantadin influenza-A proflaksisinde kullanılır.

Asiklovir ve vidarabin HSV'nin sistemik, idoksuridin ise lokal tedavisinde kullanılır.

CMV Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

- Gansiklovir, Valgansiklovir, Fomivirsen, Foskarnet, Sidofovir
- Miyelosupresyona ve nötropeniye neden olabilen: Gansiklovir
- İmmün yetmezlikli hastalarda (AIDS, Transplant hastaları) CMV profilaksisinde kullanılanlar: Gansiklovir, Valgansiklovir
- CMV korioretinitte intravitreal olarak uygulananlar: Fomivirsen, Gansiklovir
- Ön ilaç olan, intestinal ve hepatik esterazlar ile gansiklovire dönüşen: Valgansiklovir



Antiviraller in Etki Mekanizması

4. **Revers transkriptaz inhibitörü olup HIV virüsüne karşı etkili olan antiviral ilaç; aşağıdakilerden hangisidir?** (Nisan 2000)

A) Zidovudin
B) Amantadin
C) Ribavirin
D) Asiklovir
E) Vidarabin

Doğru cevap: A

Revers transkriptaz inhibitörü antiviral ilaçlardan bazıları didanozin, zalsitabin, zidovudin, lamivudindir. Antiretroviral ilaçlar tablo ile gösterilmiştir.

"Antiretroviral ilaçlar" başlıklı tabloya bakınız.

5. **Aşağıdaki antiviral ilaçlardan hangisi nukleozid revers transkriptaz inhibitörüdür?** (Nisan 2007)

A) Zidovudin
B) Asiklovir
C) Vidarabin
D) Trifluridin
E) Foskarnet

Doğru cevap: A

Antiviral ilaçlar artık her TUS'ta soruluyor. Seçeneklerde bir tane revers transkriptaz inhibitörü vardır. O da zidovudindir (azidotimin).

Zidovudin (Azidotimin): Revers transkriptaz enzimini inhibe eder. Primer endikasyonu HIV'dir. Kan - beyin bariyerini en fazla geçen revers transkriptaz inhibitörüdür. En önemli yan etkisi, miyelosüpresyondur.

Asiklovir: Bir ön ilaçtır. Trifosfat türevine dönüşür. Timidilat sentetaz'ı inhibe ederek timin bazı oluşumunu engeller. En önemli endikasyonu; herpes ensefalitidir. Nefrotoksik özelliği vardır.

Trifluridin: Lokal herpetik keratit tedavisinde kullanılır. Toksisitesinden dolayı sistemik kullanılmaz.

Foskarnet: Pirofosfat analoğudur. DNA polimeraz ve revers transkriptaz enzimlerini inhibe ederek etki gösterir. Oldukça geniş spektrumludur. Önemli endikasyonları; gansiklovire dirençli CMV ve asiklovire dirençli herpes infeksiyonlarıdır. Pirofosfat analoğu olduğu için hipo / hiperkalsemi, hipo / hiper fosfatemi, hipo / hiper magnezemi gibi kemik hemostazı ile ilgili yan etkileri vardır. **Önemli bir özelliği miyelosüpresyon yapmamasıdır. Çift endikasyona dikkat!!**

Vidarabin: Adenozin analoğudur. DNA polimeraz enzimini inhibe eder. Herpes infeksiyonlarında kullanılır. Diabetes insipidus yapabilir.

6. **Aşağıdakilerden hangisi anti-HIV etkinlik gösteren nükleozid revers transkriptaz inhibitörü olan ilaçların etki mekanizmasını en iyi tanımlar?** (Eylül 2009)

A) Viral RNA'nın DNA'ya dönüşümünün engellenmesi
B) Viral DNA'nın RNA'ya dönüşümünün engellenmesi
C) Viral DNA'nın hücre genomuna inkorporasyonunun engellenmesi
D) Viral RNA yıkılımının artışı
E) Viral RNA'nın hücre RNA'sına inkorporasyonunun engellenmesi

Doğru cevap: A

Spot bilgi sorusudur. Antiviraller ve antineoplastikler etki mekanizması ve yan etki açısından TUS için önemli konulardır.

Nükleozid revers transkriptaz inhibitörleri, viral revers transkriptazı inhibe ederek viral RNA'nın DNA'ya dönüşümünü inhibe ederler.

REVERS TRANSKRİPTAZ İNHİBİTÖRLERİ (RTI)

Özellikli RTI'lar

- **Oral biyoyararlanımı yüksek olanlar:** Emtrisitabin > Lamivudin > Stavudin
- **Oral biyoyararlanımı düşük olanlar:** Tenofovir < Didanozin
- **Etki süresi uzun olanlar:** Tenofovir > Emtrisitabin
- **Etki süresi kısa olanlar:** Zidovudin, Stavudin, Abacavir

Antiretroviral ilaçlar

Nükleozid RTI	Non-nükleozid RTI	Proteaz İnhibitörleri	Giriş İnhibitörleri	İntegraz İnhibitörleri
Abacavir	Delavirdin	Sakinavir	Maravirok	Raltegravir
Didanozin	Efavirenz	Atazanavir	Vikrivirok	Dolutegravir
Emtrisitabin	Etravirin	Amprenavir	Enfuvirtid	
Lamivudin	Nevirapin	Darunavir		
Stavudin		Fosamprenavir		
Tenofovir		İndinavir		
Zalsitabin		Lopinavir		Elvitegravir
Elvusitabin	Rilpivirin	Ritonavir	İbalizumab	
Racivir		Nelfinavir		
Aprisitabin		Tipranavir		
Zidovudin				

- **Gebelerde bebeği korumak için kullanılanlar:** Lamivudin, Zidovudin
- Plazma proteinlerine bağlanma & Eliminasyon organı
  - o **Yüksek oranda bağlanıp, genellikle karaciğerden atılanlar:** Abacavir > Zidovudin > Lamivudin
  - o **Düşük oranda bağlanıp, genellikle böbrekten atılanlar:** Emtrisitabin, Tenofovir, Lamivudin
- **Hipersensitivite riski için öncesinde HLA-B5701 alleli araştırılması gereken:** Abacavir
- **CYP3A'yı inhibe eden, etki süresi uzun olan:** Efavirenz
- **Oral biyoyararlanımı yüksek, plazma proteinlerine düşük oranda bağlanan:** Nevirapin
- **Plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanan, yemekler ile biyoyararlanımı artan:** Etravirin

RTI'ların Önemli Yan Etkileri

- **Zidovudin:** Miyelosupresyon, Miyopati, Hepatotoksite, Tırnak hiperpigmentasyonu
- **Stavudin:** Periferik nöropati, Pankreatit, Laktik asidoz, Hepatik steatoz, Lipoatrofi
- **Lamivudin:** Nötropeni, Pankreatit
- **Abacavir:** Hipersensitivite reaksiyonu
  - o Bu nedenle kullanım öncesi HLA-B5701 alleli araştırılmalıdır
- **Tenofovir:** Nefrotoksite, Fankoni sendromu, Osteomalazi
- **Emtrisitabin:** Ciltte hiperpigmentasyon, Hepatotoksite, Pankreatit
- **Didanozin:** Periferik nöropati, Pankreatit, Hepatotoksite, Laktik asidoz, Hiperürisemi
- **Zalsitabin:** Periferik nöropati

7. Aşağıdakilerden hangisi bir virüsün hücreye tutunma ve giriş aşamasına etki gösteren (Füzyon inhibitörü) bir antiretroviral ilaçtır? (Eylül 2014 Orijinal)

A) Zidovudin
B) Enfuvirtid
C) Emtrisitabin
D) İndinavir
E) Efavirenz

Doğru cevap: B

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Aşağıdakilerden HIV tedavisinde kullanılan füzyon (Gp41) inhibitörü anti-retroviral ilaçtır?** (Eylül 2014 BENZERİ)
>
> A) Zidovudin
> B) Enfuvirtid
> C) Sofosbuvir
> D) Maravirok
> E) İbalizumab
>
> ***Doğru cevap: B***

HIV tedavisinde kullanılan füzyon inhibitörleri; spesifik etki mekanizmalara sahip oldukları için sınavlarda sıklıkla sorulur.

HIV tedavisinde kullanılan füzyon inhibitörleri sırasıyla: Enfuvirtid, maravirok ve ibalizumabdır.

Enfuvirtid: Viral zarf proteinin gp41 parçasına bağlanarak virüsün hücreye girişini engelleyen füzyon inhibitörüdür.

Maravirok: HIV virusunun hücreye girişini sağlayan, insan CCR5 (kemokin) reseptörlerine bağlanarak HIV virusunun hücreye penetrasyonunu engeller.

İbalizumab: CD4 monoklonal antikordur.

Zidovudin, emtrisitabin: Nükleozid analogu olan revers transkriptaz inhibitörü olan HIV ilacıdır.

İndinavir: Proteaz inhibitörü olan HIV ilacıdır.

Efavirenz: Non nükleozid revers transkriptaz inhibitörü olan HIV ilacıdır.

Sofosbuvir; NS5B RNA bağımlı RNA polimeraz inhibitörü anti-HCV ilaçtır.

8. Amantadin hidroklorür aşağıdakilerden hangisinde kullanılır? (Nisan-90)

A) Parainfluenza
B) İnfluenza A
C) Kuduz
D) Herpes
E) Su çiçeği

Doğru cevap: B

Amantadin sadece influenza A virüsünün çeşitli suşlarına karşı etkili olan sentetik bir ilaçtır.

Bu virüse yakından benzeyen İnfluenza B virüsüne karşı etkili değildir. İnfluenza A'ya karşı influenza aşısı kadar etkilidir. Aşının etkinliğini değiştirmediğinden, aşıyla beraber kullanılabilir.

9. Aşağıdaki antiviral ilaçlardan hangisi insan influenza A ve B viruslarından her ikisine birden etkilidir? (Nisan 2006)

A) Asiklovir
B) İdoksuridin
C) Vidarabin
D) Amantadin
E) Oseltamivir

Doğru cevap: E

Amantadin; sadece influenza A tedavisinde kullanılır. Osetalmivir; hem influnza A hem de influenza B tedavisinde kullanılır. Diğerleri HSV tedavisinde kullanılır.

NÖROMİNİDAZ İNHİBİTÖRLERİ

Preperatlar: Osetalmivir, Zanamivir, Laninamivir, Peramivir

Nörominidaz İnhibitörlerinin Etki Spektrumları

- Influenza-A & Influenza-B
- Influenza H1N1 (= Domuz Gribi), H3N2

Nörominidaz İnhibitörlerinin Etki Mekanizmaları

- Hücre membranında viral hemaglutinin tanıdığı reseptörleri ve terminal sialik asit kalıntıları parçalayarak virüsün hücre dışına salınmasını sağlayan nörominidaz enzimini inhibe ederler

Kemoterapötikler

- Hem bir tedavi hem de profilaksi sağlarlar
  - o **Tedavi:** Virusun hücreyi parçalayarak dışarı çıkmasını engelledikleri için
  - o **Profilaksi:** Diğer hücrelere virusun bulaşmasını engelledikleri için

Nörominidaz İnhibitörlerinin Eliminasyonları

- Renal yoldan atılırlar
- Böbrek yetmezliğinde osetalmivirin dozu yeniden ayarlanmalıdır. Zanamivir sadece inhaler olarak kullanıldığı için böbrek yetmezliğinde dozun yeniden ayarlanması gerekmez.

Nörominidaz İnhibitörlerinin Kullanım Şekilleri

- **Oral kullanılan:** Osetalmivir (1 yaş altı kontrendikedir)
  - o **Osetalmivire dirençli olgularda tercih edilen:** Laninamivir
- **İntranazal kullanılan:** Zanamivir (7 yaş altı kontrendike)
  - o Zanamivir, öksürük ve bronkospazm yapabilir
  - o Bu nedenle astımlı ve KOAH'lı hastalarda uygun değildir

Viral replikasyon aşamaları & Antivirallerin hedefleri

Replikasyon Aşaması	Selektif İnhibitörü
Hücreye giriş o Tutunma o Penetrasyon	Solubl reseptör tuzakları Antireseptör antikorları Füzyon protein inhibitörleri
Soyunma o Viral genomun salınımı	İyon kanalı blokörleri Kapsid stabilizatörleri
Viral genomun transkripsiyonu o Viral mRNA'nın transkripsiyonu o Viral genomun replikasyonu	DNA polimeraz inhibitörleri, RNA polimeraz inhibitörleri Reverse transkriptaz inhibitörleri Helikaz / Primaz / İntegraz inhibitörleri
Viral proteinlerin translasyonu o Regülatör proteinler (erken) o Yapısal proteinler (geç)	İnterferonlar, Ribozimler Regülatör protein inhibitörleri Antisense oligonükleotidler
Post-translasyonel modifikasyonlar	Proteaz inhibitörleri
Virion komponentlerinin toplanması	İnterferonlar, Toplanma protein inhibitörleri
Salınım o Tomurcuklanma o Hücre lizisi	Nörominidaz inhibitörleri Antiviral antikorlar Sitotoksik lenfositler

10. Primer doz kısıtlayıcı yan etkisi nefrotoksisite olanantiviral ilaç aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül 2009)

A) Famsiklovir **B)** Pensiklovir
C) Sidofovir **D)** Fomivirsen
E) Gansiklovir

Doğru cevap: C

Sidofovir; CMV tedavisinde kullanılır. Primer doz kısıtlayıcı yan etkisi nefrotoksitedir.

ÖZELLİKLİ ANTİ-HERPES İLAÇLAR

- **CMV tedavisinde kullanılanlar:** Gansiklovir, Valgansiklovir, Fomivirsen, Foskarnet, Sidofovir
  - o **Miyelosupresyona ve nötropeniye neden olabilen:** Gansiklovir
  - o **İmmün yetmezlikli hastalarda (AIDS, Transplant hastaları) CMV profilaksisinde kullanılanlar:** Gansiklovir, Valgansiklovir
  - o **CMV korioretinitte intravitreal olarak uygulananlar:** Fomivirsen, Gansiklovir
  - o **Ön ilaç olan, intestinal ve hepatik esterazlar ile gansiklovire dönüşen:** Valgansiklovir
- Oral biyoyararlanımı çok düşük olduğu için sadece topikal olarak kullanılan: Pensiklovir
- Oral biyoyararlanımı çok düşük olduğu için sadece intravenöz kullanılan: Sidofovir
- Yüksek oranda böbrekten atılan: Sidofovir
  - o Bu nedenle nefrotoksiteye, proksimal tübül disfonksiyonuna ve Fankoni sendromuna neden olur
  - o Bu nedenle bir diğer nefrotoksik ilaç grubu olan aminoglikozidler ile kullanılmamalıdır
- Lokal tedavide (Herpetik keratit, Herpes labialis): Pensiklovir, İdoksuridin, Trifluridin, Docosanol
- Sıkça elektrolit ve asit-baz denge bozukluğu yapan: Foskarnet
- Kemiklerde biriktiği için etkisi aylarca süren: Foskarnet
- Trombotik trombositopenik purpura & Hemolitik üremik sendrom yapabilen: Valasiklovir
- Testiküler toksite & Adenokarsinom riskini arttırabilen: Asiklovir, Famsiklovir BOS'a geçiş oranı iyi olan (Herpes ensefalit tedavisi): Vidarabin

11. Aşağıdaki antivirallerden hangisi, sitomegalovirus enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan ilaçlardan biri değildir? (Eylül 2015 Orijinal)

A) Valgansiklovir **B)** Gansiklovir
C) Pensiklovir **D)** Sidofovir
E) Foskarnet

Doğru cevap: C

Kemoterapötikler

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Aşağıdaki antiviral ilaç – endikasyon eşleştirmelerinden hangisi yanlıştır? (Eylül 2015 benzeri)

A) Asiklovir – HSV keratiti
B) Gansiklovir – CMV retiniti
C) Pensiklovir – CMV pnömonisi
D) Oseltamivir – İnfluenza A
E) Zidovudin – AIDS

Doğru cevap: C

Antiviral ilaçlar büyük bir grup olup, beklenen bir soru tipi ilaç-endikasyon eşleştirmesidir.

CMV enfeksiyonu tedavisinde kullanılan antiviral ilaçlar: Gansiklovir, valgansiklovir, foskarnet, sidofovir ve fomivirsen'dir.

Pensiklovir, CMV enfeksiyonu tedavisinde kullanılmaz. Rekürren herpes labialis tedavisinde topikal olarak kullanılır.

HSV- VZV enfeksiyonu tedavisinde kullanılan antiviral ilaçlar: Asiklovir, valasiklovir, pensiklovir, dokosanol, trifluridin, idoksuridin, foskarnet' dir.

Zidovudin, nükleozid analoğu olan revers transkriptaz inhibitörüdür. HIV'e karşı etkilidir.

Oseltamivir, nöraminidaz inhibitörüdür ve İnfluenza A-B tedavisinde kullanılır.

12. Sitomegalovirus tedavisinde kullanılan antiviral ilaç aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül 2011)

A) Entekavir
B) Rimantadin
C) Ribavirin
D) Tenofovir
E) Gansiklovir

Doğru cevap: E

CMV enfeksiyonun primer ilacı gansiklovirdir.

Detaylı bilgi için bir önceki sorunun açıklamasını inceleyiniz.

13. Genital kondilomata acuminata tedavisinde kullanılan antiviral ve immünomodülatör etkili ilaç aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 2010)

A) Zanamivir
B) Ribavirin
C) İmikuimod
D) Lamivudin
E) Fomivirsen

Doğru cevap: C

İmikuimod; Kondilomata acuminata tedavisinde kullanılan, immun modülatör ilaçdır. TLR-7 (Tool like reseptör)'yi uyararak etki gösterir.

Seçeneklerdeki diğer ilaçlar influenza (zanamivir), hepatit B (lamivudin), CMV retiniti (Fomivirsen) ve hepatit C,RSV (ribavirin) tedavisinde kullanılan ilaçlardır.

Kondiloma Aküminata Tedavisi

Etiyoloji: HPV (koilosit oluşumu)

Tedavi Seçenekleri

- Gebelerdeki tercih: Kriyoterapi, Elektrokoterizasyon, Lazer, Trikloroasetik asit
- İnterferon: Alfa
- İmmun modülator: İmikuimod (Aldara®) (TLR-7'yi uyarır)
- Antineoplastik: Podofilotoksin, 5-Fluorourasil

Hepatit viruslarının tedavisinde kullanılan ilaçlar

HBV	HCV
Lamivudin (& HIV) Adefovir Entecavir Tenofovir Telbivudin Klevudin İnterferon-alfa	Ribavirin (&RSV) SofosBuvir, DeleoBuvir (NS5B inhibitörü) LedipAsvir (NS5A inhibitörü) Boceprevir, Telaprevir, Faldaprevir, Simeprevir, Asunaprevir (NS3/NS4A proteaz inhibitörleri) Miravirsen (antisense oligonüklotid inhibitörü) İnterferon-alfa

14. Aşağıdakilerden hangisi indirekt antiviral etkiye sahiptir? (Nisan-88)

A) Lizozim
B) Properdin
C) İnterferon
D) Lenfokin
E) Somatostatin

Doğru cevap: C

İnterferonlar virusları direkt olarak değil indirekt olarak öldürürler, infekte hücrelerin membranlarına bağlanarak virusun replikasyonunu önleyerek etki gösterirler. İnterferonlar viruse değil konağa özgüdür.

İNTERFERONLAR (SC, IM)

Etkileri

- Grip benzeri tablo (Ateş, Titreme, Baş ağrısı, Miyalji, Artralji, Bulantı, Kusma)
- Primer doz kısıtlayıcı etkileri: Nörotoksite (Depresyon, Samnolans, Koma), Myelosupresyon (Granülositopeni, Trombositopeni)

Kemoterapötikler

İnterferonların Endikasyonları

- **İnterferon-alfa**
  - Hairy Cell Lösemi
  - İnterferon-alfa + Lamivudin: HBV
  - İnterferon-alfa + Ribavirin: HCV
  - Kondiloma aküminata (HPV)
  - Kaposi sarkomu
  - Malign melanom
- **İnterferon-beta**
  - Multiple skleroz
- **İnterferon-gama**
  - Kronik granülomatöz hastalık

Antiviral İlaçlar İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Aşağıdaki ajanlardan hangisi, intratübüler kristal oluşumu ile obstrüksiyona yol açarak akut böbrek yetmezliğine neden olabilir...** Asiklovir
2. **Asiklovir ve gansiklovir, aktifleşmek için önce viral timidin kinaz enzimi ile monofosforile, daha sonra da konakçı kinazı ile trifosforile olurlar ve aktifleşirler.**
3. **Trifluridin ve sidofovir, aktifleşmek için sadece konakçı kinazına ihtiyaç duyar, viral timidin kinaz enzimine ihtiyaç duymazlar.**
4. **Foskarnetin; aktifleşmesi için viral ve konakçı kinazına enzimlerine ihtiyacı yoktur ve direkt olarak DNA polimeraz, RNA polimeraz ve revers transkriptazı inhibe ederek etki gösterir.**
5. **Fosforilasyonu gerekmediğinden timidin kinaz'ı olmayan HSV suşlarına da etki eden antiviral aşağıdakilerden hangisidir...** Foskarnet
6. **HSV'nin plazma mambranına füzyonunu engelleyen alkol yapısındaki topical antiviral...** Dokosanol
7. **Foskarnet; Asiklovire dirençli HSV ve VZV, gansikolvire dirençli CMV enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılır. Foskarnet kemik iliği depresyonuna neden olmaz. Nefrotoksikdir ve hipokalsemi yapar.**
8. **Foskarnet DNA polimeraz, RNA polimeraz ve Revers transkriptaz enzimlerini inhibe ederek etki gösterir.**
9. **Asiklovir, gansiklovir ve foskarnetin yan etkisi...** nefrotoksisite, nörotoksisite (epilepsi, psikiyatrik bozukluklar)
10. **Fomivirsen, CMV retinitinde intravitreal olarak kullanılır.**
11. **RT (revers transkriptaz) inhibitörleri akut enfeksiyonda etkilidir.**
12. **Proteaz inhibitörleri hem akut hem de kronik enfeksiyona etkilidir.**
13. **Nükleozid analogu RT (revers transkriptaz) inhibitörü olan didanozinin önemli yan etkisi...** Pankreatit
14. **Gebelikte anneden bebeğe HIV geçişini azaltmak için kullanılanlar...**Zidovudin, nevirapin
15. **HIV tedavisinde kullanılan non-nükleozid analoğu revers transkriptaz inhibitörleri...** delavirdin, nevirapin, efavirenz, etravirin rilpivirin
16. **Proteaz inhibitörlerinin önemli yan etkisi...** Cushingoid görünüm, obezite, lipodistrofik sendrom, glukoz intoleransı, LDL ve TG sartışı, mikrozomal enzim inhibisyonu
17. **Maravirok; İnsan hücrelerinde CCR-5 (kemokin) reseptörlerine bağlanarak etki gösteren ve virusun hücreye girişini (füzyonu) inhibe eden HIV ilacıdır. İntrasellüler döneme etki etmez.**
18. **Enfuvirtid, virüsde Gp41' e bağlanarak füzyon inhibisyonu yapar.**
19. **Matürasyon inhibitörü HIV ilacı...**Bevirimat
20. **İnfluenza A virusunda M2 kanal inhibisyonu yaparak virus soyulmasını engelleyen ve proflakside kullanılan antiviral ajan aşağıdakilerden hangisidir...** Amantadin ve rimantadin
21. **İnfluenza A ve B virusunda nöraminidaz enzimini bloke ederek virüsün hücre dışına çıkışını engelleyen, hem tedavi hem profilakside etkili olan antiviral ajanlar...** Osaltamivir (oral) zanamivir (inhaler)
22. **Üst solunum yolu enfeksiyonu olan hasta nazal inhalasyon ile uygulan bir ilaç ile tedavi ediliyor. Bu ilaç ile viral replikasyonun hangi basamağı engellenir...** Projenik virionların salınımı (Soruda bahsedilen ilaç, inhaler yolla kullanılan nöraminidaz inhibitörü olan zanamivirdir ve virüsün hücre dışına çıkışını yani dolayısıyla hücreden projenik virionların salınımını engeller.)
23. **Ribavirin; İnfluenza Ave B, RSV, Hepatit C ve kırım Kongo kanamalı ateşi tedavisinde kullanılır. Hepatit B tedavisinde kullanılmaz.**
24. **İnterferon-alfa'nın endikasyonları...** HBV, HCV,HPV,kapsoi sarkomu, hairy cell lösemi...
25. **Multipl skleroz'da INF alfa değil INF beta kullanılır.**
26. **NS3 serin proteaz inhibitörleri olan HCV ilaçları...** Boseprevir / Telaprevir / Simeprevir
27. **NS5B RNA bağımlı RNA polimeraz inhibitörü HCV ilacı...**Sofosbuvir
28. **NS5A RNA bağımlı RNA polimeraz inhibitörü HCV ilacı...** Ledipasvir
29. **RSV'nin yüzey proteinine karşı geliştilmiş bir monoklonal antikor...** Palivizumab

Kemoterapötikler

ANTİNEOPLASTİK İLAÇLAR

1. **Aşağıdaki antineoplastik ilaçlardan hangisi kardiyotoksiktir?** (Nisan-88)

A) Azatioprin B) Klorambusil
C) Doksorubusin D) Hidralazin
E) Klorizondamin

Doğru cevap: C

Spesifik yan etkiler sınav açısından değerlidir. Pekçok örneği değişik yıllarda sorgulandı. Doksorubisin ve daunorubisinin yan etksi kardiyotoksisitedir.

ANTİNEOPLASTİKLERİN SPESİFİK YAN ETKİLERİ

- **Allerjik Reaksiyon:** L-Asparijinaz
- **Anaflaksi:** Paklitaksel
- **Hiperürisemi:** Pürin antimetabolitleri
- **Nefrotoksite:** Sisplatin
- **Kardiyotoksite:** Doksorubusin (= Adriamisin), Daunorubisin
- **Sekonder kanser:** En fazla alkilleyicilerde
- **Akciğer Toksisitesi:** Bleomisin, Busulfan
- **Steril Hemorajik Sistit:** Siklofosfamaid
- **Deri Pigmentasyonu:** Busulfan
- **İdrarı kırmızıya boyayan:** Doksorubisin
- **Derin Hipomagnezemi:** Sisplatin
- **Kolinejik sendrom (= Bradikardi, Salivasyon, Diyare): İrinotekan**
- **Granülositopeni:** Vinorelbin
- **Psikonöropati:** Vinblastin
- **Periferik Nöropati:** Vinkristin (Paralitik ileus, Vokal kord paralizisi, DTR azalması)
- **Pankreas toksisitesi (= Diabet tablosu): L-Asparajinaz**
- **El-ayak sendromu yapabilenler:** Kapesitabin, Pemetreksed

2. **Aşağıdakilerden hangisi doksorubisin kardiyotoksik etkisini azaltmak amacıyla kullanılır?** (Nisan 2017 Orijinal)

A) Deksrazoksan B) Ziv-aflibersept
C) Sugammadeks D) Pemetreksed
E) Mitoksantron

Doğru cevap: A

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Aşağıdakilerden hangisi antrasiklin türevi kemoterapötiklerin oluşturdukları radikallere bağlı organotoksik etkilerini azaltmak amacıyla kullanılır? (Nisan 2017 BENZERİ)

A) Deksrazoksan B) Lökovorin
C) Sugammadeks D) Metotreksat
E) Amifostin

Doğru cevap: A

Antineoplastik ilaçların advers etkileri için kullanılabilecek az sayıda antidot ya da etkileri azaltabilecek özel ilaçlar vardır. Bunların hemen hepsi TUS'da sorulmuştur. Deksrazoksan yeni bir sorudur.

Deksrazoksan, antrasiklinlerin oluşturduğu radikallerin kardiyotoksik etkileri için kullanılır. Antrasiklin Türevleri arasında doksorubisin, daunorubisin, epirubisin, idarubisin, aklarubisin, valrubisin, mitoksantron yer alır.

Ziv-aflibersept rekombinan füzyon proteini yapısında anti VEGF'dir. Kolon kanseri tedavisinde kullanılır.

Sugammadeks roküronyum, pankuronyum veküronyum gibi nöromüsküler blokerlerin toksik etkilerini önlemek amacıyla şelasyon tedavisinde kullanılırlar.

Pemetreksed, hücrenin S fazına etkili antifolat analogu antineoplastiktir. Pemetreksed ve pralatreksad, metotreksata benzer etkiler oluştururlar.

Mitoksantron antrasiklin türevi antineoplastiktir.

Lökovorin (folinik asit), metotreksatın yan etkisini azaltmak için kullanılır.

Metotreksat, Pemetreksed, ve pralatreksad, hücrenin S fazına etkili antifolat analogu antineoplastiklerdir.

Amifostin sorulmamış, beklenen bir sorudur, alkilleyici antineoplastiklerin yan etkileri azaltmak için (özellikle sisplatin) kullanılır.

Antineoplastiklerin Antitoksikleri

- **Metotreksat:** Folinik Asit (=**Lökoverin (Falocin)**
- **Siklofosfamid:** Mesna (=**MerkaptoEranSulfoNAT)**
- **5-Florourasil:** Urasil
- **Sisplatin:** Amifostin
- **Daunorobisin:** Deksrazoksan

3. **Aşağıdaki ilaçlardan hangisi birikici dozlarda kardiyotoksiktir?** (Eylül-95)

A) Vinkristin B) Bleomisin
C) Metotreksat D) Adriamisin (Doksorubisin)
E) Busulfan

Doğru cevap: D

Antibiyotik etkili sitotoksik ilaçlardan doksorubisin (adriamisin) kardiyotoksiktir.

Antineoplastik ilaçlar ve toksisiteleri

Toksik etki	Antikanser ilaçlar
Kardiyomiyopati	Doksorubisin, daunorubisin
Pulmoner toksisite	Busulfan, etoposid, sitarabin, busulfan, siklofosfamid
Hepatotoksisite	Metotreksat, fluorourasil, starabin, asparajinaz, merkaptopürin
Stomatit	Metotreksat, etoposid, sitarabin
GİS ülseri	Metotreksat, 5-florourasil, aktinomisin
Renal toksisite	Sisplatinum, streptozosin, metotreksat
Hemorajik sistit	Siklofosfamid, ifosfamid
Periferik nöropati	Vinkristin, vinblastin, sisplatin, paklitaksel
Gecikmiş kemik iliği süpresyonu	Karmustin
Kemik iliği süpresyonu yapmayan	Bleomin, Vinkristin, asparajinaz, sisplatin
Miyokart nekrozu	Siklofosfamid
Karsinojenik etki ve kısırlık	Prokarbazin, klorambusil, siklofosfamid

Kemoterapötikler

4. İki yıl önce miyokard enfarktüsü geçirdiği bilinen 47 yaşındaki erkek hasta, testiste germ hücreli tümör tanısıyla bleomisin, etoposid ve sisplatin kemoterapi protokolüne alınıyor.

Sisplatin toksisitesini azaltmak için bu hastaya ilk kemoterapi seansı öncesinde aşağıdaki uygulamalardan hangisinin yapılması en uygundur? (Ağustos 2017 Orijinal)

A) İyi hidrasyon ve furosemid
B) İntravenöz lökovorin
C) Subkutan epopoietin
D) İyi hidrasyon ve albümin replasmanı
E) Nebulize asetilsistein

Doğru cevap: A

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Antineoplastik ilaçların neden olabileceği toksisiteyi azaltmak amacı ile tedavinin değişik aşamalarında kullanılan ajan ve ilgili antineoplastik ilaç eşleşmelerinden hangisi doğrudur? (Ağustos 2017 BENZERİ)

A) Sisplatin – Öncesinde hidrasyon ve furosemid
B) 5 fluourasil – Öncesinde pentostatin
C) Daunorubisin – Eş zamanlı mesna
D) Siklofosfamid - Öncesinde hidrasyon ve idrarın alkalileştirilmesi
E) Metotreksat – Eş zamanlı dekstrazoksan

Doğru cevap: A

Antineoplastik ilaçların bazı advers etkileri ve bunları önlemeye/azaltmaya yönelik tedaviler daha önce de sorulmuştu. Ancak bu soruda klasik antidot kavramından biraz daha uzaklaşarak, tedavi öncesinde veya eş zamanlı olarak uygulanacak bir yaklaşım ile antineoplastik ajanın istenmeyen etkilerinin azaltılması sorgulanmıştır.

Sisplatin / Karboplatin / Oksaliplatin gibi platin analogları en fazla bulantı, kusma yaratan antineoplastiktir. Nefrotoksik, ototoksik etkiler dışında periferik sinirlerde sensoryel nöropati yapabilirler. Nefrotoksik etkisini azaltmak için tedavi öncesinde **iyi bir hidrasyonla beraber kıvrım diüretiği olan furosemidin** kullanılması önerilir.

5-Fluorourasil (5-FU), timidilat sentazı ve sonucunda DNA sentezini inhibe eder. Dihidropirimidin dehidrogenaz 5-FU'yu metabolize eden enzimdir ve bu enzimin genetik polimorfizminde 5-FU toksisitesi oluşur. Advers etkileri arasında oküler toksisite (blefarit, blefarospazm), deskuamasyonla giden el-ayak sendromu, diyare - mukozit, mukozal ülserasyon, kardiyotoksisite - koroner spazm sayılabilir. 5-FU toksistesinde **urasil** kullanılabilir. **Pentostatin,** pürin analoğu bir antineoplastiktir. Adenozin deaminaz (ADA) enzim inhibisyonu sonucu hücrede adenozin birikimine yol açar. Saçlı hücreli lösemi, T hücre lenfomada kullanımı vardır. İmmün yetmezlik ve pulmoner toksisite yapabilir.

Daunorubisin gibi antrasiklinlerin oluşturduğu radikaller kardiyotoksik etkilerinden sorumludur. Tedavide **deksrazoksan** kullanılır. Demir şelatörüdür. **Aynı anda** dekstrazoksan uygulanması, troponin T yükselmelerini azaltabilir ve geç zamanlı kardiyotoksisteyi engelleyebilir.

Siklofosfamid ve ifosfamid, yüksek-doz rejimlerde ciddi bir hemorajik sistite neden olan, nefrotokik ve ürotoksik bir metabolit olaı akroleini salırverir. Bu olumsuz (advers) tesir idrarda akrolein ile konjuge olan 2-merkaptoetansulfonat (**mesna**) nın **eş-zamanlı** olarak verilmesi ile önlenebilir.

Metotreksat, döneme özgü folik asid antagonisti bir antineoplastiktir. Dihidrofolat redüktaz enzimini (DHFL) baskılayarak, tetrahidrofolat oluşumunu engeller ve sonuçta timidilat sentaz, DNA, RNA ve pürin nükleotidlerin sentezini baskılar. Yan etkileri azaltmak için tedaviye **folinik asid (lökovorin)** veya glucarpidase eklenir. Lökovorin (5-formyltetrahydrofolate), metotreksat tarafından inhibe edilen dihidrofolat redüktaz enzimi basamağını atlayarak, folat havuzunu normal hücrelerde tamamlar ve toksisiteyi engeller. Bunun yanı sıra, metotreksat nefrotoksiktir ve bu durum zayıf asit olan ilacın asidik tübüler sıvıda çökelmesine bağlıdır. Bu nedenle **ilaç verilmeden önce yoğun hidrasyon** yapılmalıdır ve **idrar pH'sı alkalileştirilmelidir.**

Antineoplastik kullanımına bağlı toksisite tedavisi

Antineoplastik / Klinik	Antidot / Tedavi
Antrasiklinler (daunorubisin vb.)	**Dekrazoksan**
Metotreksat	Folinik asid (lökovorin)
Siklofosfamid / Akrolein	Mesna (2-merkaptoethanesulfonat)
Alkilleyiciler / **Sisplatin**	Amifostin, Buthionin, Tiosülfat
Ürik asld yüksekliği	Rasburicaz / Asetazolamid
5-FU toksisitesi	Uridin (Vistonuridine)

5. Yan etki olarak steril hemorajik sistit yapan antineoplastik aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül 96)

A) Vinkristin
B) Adriamisin
C) Bleomisin
D) 5-Florourasil
E) Siklofosfamid

Doğru cevap: E

Antineoplastiklerde spesifik yan etki her zaman sorulmaya adaydır. Siklofosfamidin karakteristik yan etkisi ise steril hemorajik sistittir.

Adriamisinin en belirgin yan etkisi irreversibl kardiyomiyopatidir.

Vinkristinin karakteristik yan etkisi periferik nöropatidir.

5 FU'nun karakteristik yan etkisi fotosensitivite ve koroner vazospazmdır.

Bleomisinin yan etkisi interstisyel pulmoner fibrozistir.

Kemoterapötikler

6. **Merkaptopürini yıkan enzimi inhibe ederek; etkisini arttıran aşağıdakilerden hangisidir?** (Nisan-94)

A) Kolşisin B) Aspirin
C) Parasetamol D) N- asetil sistein
E) Allopürinol

Doğru cevap: E

Allopürinol bir pürin antimetabolitidir. Pürin metabolizmasında önemli bir enzim olan ksantin oksidazı inhibe eder ve 6 merkaptopürinin etkisini artırır. Allopürinol gut tedavisinde pürinden ürik asit üretimini kısıtlama amacıyla kullanılır.

7. **Aşağıdakilerden hangisi alkilleyici ajandır?** (Eylül-91)

A) Azatiopirin B) Melfalan
C) Metotreksat D) Sisplatin
E) Flusitozin

Doğru cevap: B

"Hücre siklusuna spesifik olmayan antineoplastikler" başlıklı tabloya bakınız.

8. **Aşağıdakilerden hangisi kanser kemoterapisinde kullanılan alkilleyici ajanlardan biri değildir?** (Nisan 2005)

A) Karmustin B) Siklofosfamid
C) Lomustin D) Mekloretamin
E) Bleomisin

Doğru cevap: E

Bir önceki sorunun açıklamasına bakınız.

9. **Pirimidin antimetaboliti olan ilaç aşağıdakilerden hangisidir?** (Eylül-92)

A) Metotreksat B) Vinkristin
C) 6-Merkaptopürin D) 5-Flourourasil
E) Klorambusil

Doğru cevap: D

Antimetabolit etkili antineoplastikler

Folik Asit Antimetabolitleri	Pürin Anti-metabolitleri	Pirimidin Antimetabolitleri
• Metotreksat • Pralatreksat • Raltitreksed • Pemetreksed	• 6-Merkaptoprin • Tioguanin • Azatiopurin (Imuran®) • Klofarabin • Nelarabin • Fludarabin • Kladribin • Pentostatin	• 5-Fluorourasil • Floksuridin • Azasitidin • Gemsitabin • Sitarabin (AraC) • Kapesitabin • Desitabin • Raltitreksed

10. **Aşağıdaki anti-kanser ilaçlardan hangisinin temel etkisi pirimidin biyosentez yolağı üzerinedir?** (Şubat 2018 Orijinal)

A) Gemsitabin B) İrinotekan
C) Paklitaksel D) Vinblastin
E) Busülfan

Doğru cevap: A

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Çeşitli solid tümörlerin tedavisinde kullanılan, hücre içine alınırken SLC (solüt taşıyıcı sistem) ailesi tarafından taşınan, sitidin analoğu antikanser ilaç aşağıdakilerden hangisidir? (Şubat 2018 BENZERİ)

A) Gemsitabin B) Vinblastin
C) Paklitaksel D) İrinotekan
E) Busülfan

Doğru cevap: A

Antineoplastik ilaçlarla ilgili klasikleşmiş bir etki mekanizması sorusu olarak kabul edilebilir. Antimetabolit özellikte antineoplastikler içinde pirimidin analoğu olanların bir alt grubu sitidin analoglarıdır. Gemsitabin bu grupta yer alır ve SLC28 ve SLC29 ailesi tarafından hücre içine taşınmaktadır.

Hücre siklusuna spesifik olmayan antineoplastikler

Alkilleyiciler	Antrasiklinler	Antibiyotikler	Platinyumlar
• Busulfan • Tiotepa • Bendamustin • Karmustin • Lomustin • Uramustin • Streptozosin • Siklofosfamid • Klorambusil • İfosfamid • Mekloretamin • Melfalan • Temozolomid • Mitozolomid • Altretamin • Prokarbazin • Dakarbazin	• Daunorubisin • Doksorubisin • Epirubisin • Valrubisin • İdarubisin • Mitoksantron	• Daktinomisin • Bleomisin • Plikamisin • Mitomisin • Mitotan • Trabektedin	• Karboplatin • Sisplatin • Oksaliplatin • Satraplatin • Nedaplatin

Folat analoğu ilaçlar	Pürin analoğu ilaçlar	Pirimidin analoğu ilaçlar
• Metotreksat (Aminopterin) • Pemetreksed • Pralatreksad • Raltitreksed • Lometreksol	• 6-Merkaptopurin • 6-Tioguanin • Fludarabin • Kladribin • Pentostatin • Azatiopirin • Klofarabin • Nelarabin	• 5-Fluorouracil (5-FU) • Kapesitabin • 5-Fluorodeoksiuridin (Floksurudin) • Sitidin Analoğu • Sitarabin (Sitozin Arabinozid) • Gemsitabin • 5-Azasitidin • Desitabin

Vinblastin, bölünen hücrelerde metafaz (M) aşamasında, mikrotübüler protein beta tubuline bağlanarak, alfa tübülinle birlikte, mikrotübül polimerizasyonunu engeller.

Paklitaksel, hücrede beta tübüline bağlanarak mikrotübül oluşumunu ve polimerizasyonunu stimüle ederek mitozu baskılayan ilaçtır.

İrinotekan, topoizomeraz 1 enzimini inhibe eden antineoplastik ilaçtır.

Busulfan, alkilleyici antineoplastiktir. Antimetabolit özellikte değildir.

11. Aşağıdaki antikanser ilaçlardan hangisi, histon deasetilaz enzimini inhibe ederek etki gösterir? (Nisan 2013)

A) Vorinostat
B) Bortezomib
C) İrinotekan
D) Etopozid
E) Doksorubisin

Doğru cevap: A

Antineoplastikler ile ilgili önemli bir soru başlığı; etki mekanizmalarıdır.

Vorinostat, romidepsin ve vaiproik asit histon deasetilaz inhibitörleridir. Vorinostat ve romidepsin T hücreli kutanöz lenfoma tedaviisnde kullanılır. Valproik asit ise antiepileptikdir.

ANTİNEOPLASTİKLERİN ETKİ MEKANİZMASI

- **Alkilleyiciler:** Karbonyum türevine dönüşerek radyomimetik etki oluştururlar
- **Pürin veya pirimidin antimetabolitleri:** DNA polimeraz inhibisyonu yaparlar
- **Metotreksat, Pemetreksed:** Dihidrofolat redüktaz inhibisyonu yapar (Folik asit antagonistidir)
- **Vinkristin & Vinblastin:** Hücre içi mikrotübül sayısını azaltırlar
- **Paklitaksel:** Hücre içi mikrotübül sayısını arttırır
- **Daunorubisin, Doksorubisin, İdarubisin:,** Epirubisin Nükleik asitte interkalasyon oluştururlar
  - o Aynı zamanda topoizomeraz II'yi inhibe ederler ve serbest oksijen radikali oluştururlar
- **Bleomisin:** Serbest oksijen radikali oluşturur
- **İrinotekan & Topotekan & Kamptotesin:** DNA topoizomeraz I inhibisyonu yaparlar
- **Etopozid, Teniposid:** DNA topoizomeraz II inhibisyonu yaparlar
- **Hidroksiüre:** Ribonükleosid difosfat redüktaz inhibisyonu yapar
- **5-Fluorourasil:** Timidilat sentetaz inhibisyonu yapar
- **Vorinostat, Panobinostat, Romidepsin:** Histon deasetilaz inhibisyonu yapar
- **Vemurafenib:** BRAF kinaz inhibitörü
- **Bortezomib, Carfilzomib:** 26S proteazom inhibitörü

12. Antrasiklinlerle ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi <u>yanlıştır</u>? (Nisan 2015 Orijinal)

A) Antikanser etki gösteren antibiyotiklerdir.
B) DNA ve RNA sentezini etkilemezler.
C) Serbest radikal oluşumunu artırarak kardiyotoksik etki gösterirler.
D) Daunorubisin ve idarubusin genellikle akut lösemilerde etkilidir.
E) Doksorubisin ve epirubisin meme kanseri gibi solid tümörlerde daha etkilidir.

Doğru cevap: B

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

I. Topoizomeraz 2 enzimini inhibe ederek etki gösterirler.
II. Aritmi, perikardit, myokardit gibi yan etkileri vardır.
III. Mitoksantrone bu grubun üyesidir.
IV. Ön ilaçlardır ve etki gösterebilmek için önce karbonyum iyonu oluştururlar

Antitümör etkili antibiyotiklerden biri olan antrasiklinlerle ilgili verilen yukarıdaki ifadelerden hangisi <u>yanlıştır</u>? (Nisan 2015 BENZERİ)

A) III ve IV
B) Yalnız III
C) II ve III
D) Yalnız IV
E) I ve II

Doğru cevap: D

Antineoplastik ilaç gruplarından olan antrasiklin türevi ilaçlar hakkında genel bilgiyi ölçen bir sorudur.

Antrasiklinler, antitümöral antibiyotiklerdendir. Antitümör etkili antibiyotikler DNA'ya bağlanıp baz çiftlerinin arasını açarak (interkalasyon yapmak), DNA zincirinde kesilmelere, hem DNA hem de RNA sentezinin baskılanmasına neden olurlar. Bu nedenle B seçeneğinde belirtilen "DNA ve RNA sentezini etkilemezler" cümlesi yanlıştır. Antrasiklinler ayrıca topoizomeraz 2 enzimini inhibe ederler.

Ön ilaç olup etki gösterebilmek için önce karbonyum iyonu oluşturan antineoplastikler alkilleyicilerdir.

Antrasiklin Türevleri:

- Doksorubisin
- Daunorubisin
- Epirubisin
- İdarubisin
- Aclarubisin
- Valrubisin
- Mitoksantron

Antrasiklinler ayrıca radikal oluşturarak ve hücre membran permeabilitesini değiştirerek de kanser hücrelerinde sitotoksik etkiler oluştururlar. Antrasiklinlerin oluşturduğu oksijen radikalleri ve serbest radikaller kardiyotoksik etkilerinden sorumludur. Bu nedenle C seçeneği doğrudur. Antrasiklin türevi antineoplastiklerin kardiyotoksisitesini azaltmak için **Deksrazoksan** kullanılır.

Daunorubisin ve **idarubisin** AML tedavisinde kullanılır.

Doksorubisin, çocukluk çağının kanserleri (Ewing's sarkomu, nöroblastoma, rabdomyosarkom, osteosarkom), meme, over, endometrium, mide, karaciğer, testis, ALL, Hodking, multipl myeloma ve tiroid kanser tedavisinde kullanılır.

Epirubisin, metastatik meme ve gastro özafagial kanseri tedavisinde kullanılır.

Valrubisin intravezikal olarak mesane kanseri tedavisinde kullanılır.

Antitümöral antibiyotikler grubunda antrasiklin türevleri dışında mitoxantrone, daktinomisin, mitomisin ve bleomisin de yer alır.

13. Selektif olarak T hücre inhibisyonu yapan ilaç aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan-94)

A) Siklofosfamid
B) Siklosporin
C) Kortikosteroidler
D) Aktinomisin
E) Bleomisin

Doğru cevap: B

Bu soruda immunsupresif etkisi en güçlü olan siklofosfamid A seçeneğinde önemli bir çeldiricidir. Siklosporin birkaç kez sorulmuş olan immunsupresif bir ilaçtır.

Siklosporin

- CD4 (helper) alt tipi T lenfositleri selektif şekilde inhibe eder.
- Özellikle böbrek transplantasyonlarından sonra doku reddini önlemede etkilidirler.
- **Nefrotoksisite** ve **hipertansiyon** en önemli yan etkileridir.

Antiinflamatuar Etkili Antineoplastikler

- Siklofosfamid
- Metotreksat
- Azotiopirin
- Siklosporin A
- Sirolimus: Koroner arter stentlerinde kullanılır (mTOR inhibitörüdür)

14. Aşağıdaki antineoplastik ilaçlardan hangisi pankreas Langerhans hücreleri tarafından selektif olarak alınır? (Eylül-95)

A) Melfalan
B) Streptozosin
C) Karmustin
D) İfosfamid
E) Klorambusil

Doğru cevap: B

Streptozosin, pankreas Langerhans adacık hücrelerince selektif olarak alınır. Pankreas kanseri ve insülinoma tedavisinde kullanılır.

ANTİNEOPLASTİKLERİN SPESİFİK ENDİKASYONLARI

- **Burkitt Lenfoma:** Siklofosfamid
- **Kronik Lenfositik Lösemi (KLL):** Klorambusil, Bendamustin, Alemtuzumab
- **Kronik Myeloid Lösemi (KML):** Busulfan, İmatinib, Dasatinib, Nilotinib, Bosutinib
- **Akut Myeloblastik Lösemi (AML):** Daunorubisin
- **Akut Myeloblastik Lösemi (AML-M3):** İzotretionin (Aynı zamanda akne tedavisi: Roacuttane®)
- **Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL):** L-asparajinaz (+ Prednisolon + Vinkristin), Teniposid
- **Multiple Myelom:** Bortezomib (ilk seçenek), Melfalan, Lenalidomid, Talidomid, Pomalidomid, Carfilzomib
- **Malign Melanom:** Dakarbazin, Temozolomid, Vemurafenib
- **Malign Effüzyon:** Tiotepa
- **Mezotelyoma:** Pemetreksed
- **Santral Sinir Sistemi Tümörleri:** Karmustin, Semustin, Temozolomid
- **Malign gliom:** Temozolomid
- **Saçlı Hücreli Lösemi (Hairy Cell),:** Pentostatin (veya interferon-alfa)
- **Küçük Hücreli Akciğer Kanseri:** Etopozid
- **Kondiloma Aküminata:** Podofilotoksin, İmiquimod (Aldara®)
- **Genital Sistem Solid Tümörleri:** Sisplatin
- **Over kanseri:** Topotekan, Paklitaksel (Taxol®), Altretamin
- **Lenfoma (Hodgkin & Nonhodgkin):** Karmustin, İfosfamid, Doksorobusin
- **Testis kanseri, Serviks kanseri:** Bleomisin
- **Estradiol sensitif prostat kanseri:** Estramustin

15. Aşağıdaki antineoplastik ilaçlardan hangisi ksantin oksidaz tarafından tiyoürik asite dönüşerek böbrekten atılır? (Nisan-96)

A) Aminopterin
B) Karmustin
C) Busulfan
D) 6-merkaptopürin
E) 5-flourourasil

Doğru cevap: D

Merkaptopürin; bir pürin antimetabolitidir. Tümör hücresinde DNA ve RNA sentezini bozarak etkili olur. Karaciğerde ksantin oksidaz enzimi ile tiyoürik asite çevrilerek böbrekten atılır.

16. Aşağıdaki farmakolojik ajanlardan hangisi meme kanser tedavisinde kullanılan ve östrojen reseptör antagonisti olan bir ajandır? (Eylül-96)

A) Flutamid
B) Leuprolid
C) Aminoglutetimid
D) Tamoksifen
E) Androjen

Doğru cevap: D

Postmenopozal kadındaki östrojen reseptör antagonisti olarak kullanılan ajan tamoksifendir. **Flutamid** testesteron reseptör antagonistidir. Metastatik prostat kanserinde kullanılır.

Leuprolid GnRH analoğudur; ileri evre prostat kanserinde kullanılır.

Aminoglutetimid desmolaz enzimini inhibe eder; adrenal korteks tümörleri ve meme Ca'da kullanılır.

Meme Kanseri Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

- Aromotaz inhibitörleri: Anastrazol, Letrozol, Eksemestan
- Selektif estrojen reseptör modülatörleri: Tamoksifen, Toremifen
  - Estrojen reseptörü pozitif mem kanserinde kullanılarlar
  - Endometriyum hipeplazisi ve kanseri riskini arttırabilrler
  - Vazomotor semptomlara neden olabilirler
- Full estrojen reseptör antagonisti: Fulvestrant
- GnRH analogları (yüksek doz): Goserilin, Buserelin
- GnRH antagonistleri: Ganireliks, Abareliks
- HER2/neu monoklonal antikor: Trastuzumab
- Mikrotübül inhibitörü: İksabepilon
- Tirozin kinaz inhibitörü: Lapatinib
- CDK4/6 inhibitörü: Palbosiklib

17. Epitelyal büyüme faktör reseptörü-2'nin (HER-2) monoklonal antikoru olan ve HER-2 / neu-pozitif meme kanseri tedavisinde kullanılan ilaç aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül 2014 Orijinal)

A) İmatinib **B)** Trastuzumab
C) Bortezomib **D)** Bevasizumab
E) Rituksimab

Doğru cevap: B

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Kanser tedavisinde kullanılan insan monoklonal antikorlarından hangisi ErbB2 adlı glikoproteinin dış parçasını hedef alarak, tümör apopitozisinini engelleyen sinyalleri baskılar? (Eylül 2014 BENZERİ)

A) Natalizumab B) Etanercept
C) Alemtuzumab D) Pertuzumab
E) İnfliksimab

Doğru cevap: D

Son yılların popüler konusu monoklonal antikorları iyi bilmek lazım...

Trastuzumab, ve Pertuzumab meme kanserli hastalarda HER2/neu (ErbB2) glikoproteinini hedef alan monoklonal antikorlardır. Küçük bir molekül olan Lapatinib ise (monoklonal antikor değildir) HER2/neu (ErbB1ve ErbB2)'yi hedef alır. Trastuzumab, ve Pertuzumab HER2/neu adlı glikoproteinin eksternal parçasına, lapatinib ise internal parçasına bağlanarak etki oluşturur. Trastuzumab, Pertuzumab ve lapatinib reseptörde dimerizasyon oluşturup, reseptöre ait tirozin kinaz aktivasyonunu baskılayıp, HER2/neu tarafından gönderilen ve tümörün apopitozisini engelleyen ve progresyonunu arttıran sinyal iletisini baskılarlar.

Bortezomib: Proteazom inhibitörüdür, multile myelom tedavisinde kullanılır.

Bevasizumab: Anti-VEGF monoklonal antikordur. Metastatik kolon kanserinde kullanılır.

İmatinib: Tirozin kinaz inhibitörüdür, KML'de kullanılır.

Rituksimab: Anti-CD20 monoklonal antikordur, lenfoma tedavisinde kullanılır.

Natalizumab: Anti alfa4 integrin monoklonal antikordur. Multiple skleroz ve chron da kullanılır.

Alemtuzumab: Anti-CD52 monoklonal antikordur. Multiple skleroz ve KLL de kullanılır.

Etanercept ve infliksimab: Anti-TNF alfa, RA tedavisinde kullanılan ilaçlardır.

18. Mikrotübül formasyonunu bozan mitoz zehiri olarak da bilinen antineoplastik aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül-96)

A) Metotreksat **B)** 6-merkaptopürin
C) Sitarabin **D)** Aktinomisin D
E) Vinblastin

Doğru cevap: E

Vinka alkaloidleri (Vinkristin, Vinblastin, Vinorelbin) mikrotünül polimerizasyonunu inhibe ederek etki gösteren, mitozu inhibe eden antineoplastikdir.

Mikrotübül Üzerine Etkili İlaçlar

Mikrotübül polimerizasyonunu inhibe edenler

- Vinkristin, Vinblastin, Vinorelbin
  - o Akut Lenfoblastik Lösemi tedavisinde kullanılırlar
- Kolçisin, Demekolsin (= Kolsemid)
  - o Reküren gut atak ve profilaksi tedavisinde kullanılır
  - o Ailevi akdeniz ateşi tedavisinde kullanılır o Hepatik siroz tedavisinde kullanılır
- Albendazol, Mebendazol: Helmint tedavisinde kullanılırlar

Mikrotübül polimerizasyonu arttıranlar

- Paklitaksel (= Taksol), Dosataksol

Antimikrotübül inhibitörü

- İksabepilon: Metastatik meme kanseri tedavisinde kullanılır

19. Aşağıdaki alkilleyici antineoplastik ilaçlardan hangisinin miyelosüpressif etki süresi <u>en kısadır</u>? (Eylül-97)

A) Melfalan **B)** Klorambusil
C) Mekloretamin **D)** Siklofosfamid
E) Karmustin

Doğru cevap: D

Kemoterapötikler

Siklofosfamid lökopeniye, bazen trombositopeni ve anemiye yol açar. Miyelosüpressif etkisi kısa sürer ve ilacın kesilmesiyle ortadan kalkar.

Melfalanın miyelosüpressif etkisi güçlüdür ve geri dönüşsüz olabilir.

Klorambusil, hayatı tehdit eden miyelosüpressif etkiye sahiptir ve etkisi geri dönüşsüz olabilir.

Mekloretamin, 50 güne uzayabilen miyelosüpressyon yapar.

Karmustin, gecikmiş kemik iliği toksisitesine neden olur. Son dozun 6 hafta sonrasında görülebilir.

20. Hodgkin hastalığı için kemoterapi alan bir hastanın 4. kürü sırasında el ve ayaklarda uyuşma, yanma, karıncalanma meydana geliyor. Bu semptomlara yol açan ilaç aşağıdakilerden hangisi olabilir? (Eylül-97)

A) Bleomisin
B) Siklofosfamid
C) Metotreksat
D) Sitozin arabinozid
E) Vinkristin

Doğru cevap: E

Soruda dolaylı yoldan Hodgkin'de kullanılan ve periferik nöropatiye neden olan ilaç sorgulanıyor. Vinkristin çok sık periferik nöropati yapar. Duyusal ve hafiftir. Eller, ayaklardan daha çok tutulur. Motor belirtiler ortaya çıkarsa ilaç kesilmelidir. Ayrıca paralitik ileus ve vokal kord paralizisine neden olabilir.

Antineoplastiklerin Önemli Yan Etkileri

- **Bleomisin:** Pulmoner fibroz, Reynaud sendromu
- **Siklofosfamid:** Hemorajik sistit, pulmoner infiltrasyon
- **Metotreksat:** Oral ve GİS ülserasyonu, hepatotoksisite
- **Sitozin arabinozid:** Konjunktivit, megalo-blastozis, hepatotoksisite
- **Vinkristin:** Periferik nöropati, paralitik ileus, uygunsuz ADH salınımı

21. Hücre bölünme dönemine özgü olmayan antineoplastik ajan aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan-98)

A) Vinkristin
B) Vinblastin
C) Mekloretamin
D) 5-FU
E) Metotreksat

Doğru cevap: C

Döneme özgü olmayan en önemli antineoplastikler alkilleyicilerdir. Mekloretamin bir alkilleyicidir ve döneme özgü değildir.

Antineoplastiklerin hücre siklus spesifiteleri

Döneme özgü olanlar	Döneme özgü olmayanlar
Antitümör antibiyotik → Bleomisin G_2-M	Alkilleyiciler ve sisplatin türevleri Klorambusil Siklofosfamid Busulfan Meklerotamin Karmustin /Lomustin Dakarbazin Altretamin Bendamustin Melfalan Temozolomid Tiotepa Sisplatin / Karboplatin / Oksaliplatin
Mikrotübül inhibitörü: İksabepilon (M fazı) Eribulin	Antrasiklin türevleri Daunorubisin Doksorubisin Epirubisin İdarubisin Mitoksantron
Vinka alkaloidleri (M fazı) Vinkristin / Vinorelbin / Vinblastin	Antitümör Antibiyotikler→ Mitomisin Daktinomisin
Paklitaksel / Dokataksel /Cabazitaksel (M fazı)	
Topoizomeraz 1 İnhibitörleri G_2-M (Kamptotekinler) → İrinotekan Topotekan	
Topoizomeraz 2 inhibitörleri (G_2-S fazları)→ Etoposid / Teniposid	
Antimetabolitler (S faza etkili) Kapesitabin Kladribin Sitarabin Klofarabin Fludarabin 5-FU 6-MP Gemsitabin Metotreksat (aminopterin) /Pralatreksad Nelarabin 6- Tioguanin	

22. Metastatik kanser tedavisinde kullanılan ve pirimidin antagonisti olan antineoplastik ilaç aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 2009)

A) Kapesitabin
B) Kladribin
C) Fludarabin
D) Tioguanin
E) Merkaptopürin

Doğru cevap: A

Kapesitabin; 5-FU'in ön ilacıdır. Diğer tedavilere cevap vermeyen metastatik meme kanserinde kullanılır. Detaylı bilgi için bir önceki sorunun açıklamasını inceleyiniz.

23. Solid tümör tanısı konulan ve 5-fluorourasil tedavisi planlanan bir hastada, bu ilaçla ilgili advers etki riskini öngörmek için yapılacak farmakogenetik test hangi polimorfizmi belirlemeye yöneliktir? (Şubat 2018 Orijinal)

A) N-asetiltransferaz 2 (NAD2)
B) Dihidropirimidin dehidrogenaz (DPYD)
C) UDP-glukuroniltransferaz (UGT1A1)
D) Tiopürin-S-metiltransferaz (TPMT)
E) Vitamin K epoksit redüktaz (VKORC1)

Doğru cevap: B

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Antitümöral bir ilaç olan 5-fluorourasil'i metabolize eden enzim aşağıdakilerden hangisidir? (Şubat 2018 BENZERİ)

A) Vitamin K epoksit redüktaz (VKORC1)
B) Dihidropirimidin dehidrogenaz (DPYD)
C) Tiopürin-S-metiltransferaz (TPMT)
D) N-asetiltransferaz 2 (NAD2)
E) UDP-glukuroniltransferaz (UGT1A1)

Doğru cevap: B

İlaçları metabolize eden enzimlerin bilinmesi, özellikle farmakogenetik bilimi açısından önem taşır. Çünkü bu enzimlerde genetik olarak meydana gelen bir polimorfizm, enzimin hızlı ya da yavaş çalışmasına neden olarak advers etkide değişikliğe neden olacaktır. Bu nedenle TUS'da doğrudan ya da dolaylı olarak (örneğin, "X ilacının advers etki riskini önceden tahmin edebilmek için hangi enzimdeki polimorfizme bakmak gerekebilir" şeklinde) bu konu sorgulanabilir.

Vitamin K epoksit redüktaz (VKORC1): Varfarin direncine neden olan enzimdir.

Dihidropirimidin dehidrogenaz (DPYD): 5-fluorourasil'i metabolize eden enzimdir.

Tiopürin-S-metiltransferaz (TPMT): 6-merkaptopürini metabolize eden enzimdir.

N-asetiltransferaz 2 (NAD2): İzoniyazid başta olmak üzere birçok ilacın metabolizmasında rol oynar.

UDP-glukuroniltransferaz (UGT1A1): İndirekt bilirubin, hepatositlerin düz endoplazmik retikulum mikrozomlarında mikrozomal bir enzim olan UDP-glukuronil transferaz enziminin katalizlediği bir reaksiyonda, glukozun glukuronik asit üzerinden yıkılımı yolunda oluşan UDP-glukuronik asitle tepkimeye girer ve glukuronik asitle konjuge olur, böylece direkt bilirubin (konjuge bilirubin) oluşur.

Bazı önemli metabolizma örnekleri ve polimorfizm durumunda klinik yanıt aşağıdaki tabloda verilmiştir.

"Genetik polimorfizm örnekleri" başlıklı tabloya bakınız.

Genetik polimorfizm örnekleri

Defekt	Enzim	İlaç	Klinik
Oksidasyon	Cyp 2D6	Kodein	Azalmış analjezi /solunum depresyonu
		Debrisoquin	Ortostatik hipotansiyon
		Nortriptilin	Toksisite
		Metoprolol	Bradikardi
		Oksikodon Hidrokodon	Azalmış opioid etki
		Tamoksifen	Meme kanseri nüksünde artış
	Cyp 2C9	Varfarin	Kanama
		Tolbutamid	Kardiyotoksisite
	Cyp 2C19	Omeprazol	Artmış etki
		Mefenitoin	Toksisite
		Klopidogrel	Kanama oluşması veya antiagregan etki azalması
	Cyp 2A6	Nikotin	Daha az toksisite
N-asetilasyon	N-asetil transferaz	Hidralazin	Lupus benzeri tablo
		İzoniazid	Periferik nöropati
Esteraz	Psödokolinesteraz	Süksinilkolin Mivaküryum	Uzamış apne
Tiopürin- S-metil transferaz (TPMT)	TPMT aktivitesi yüksek	6-Merkaptopurin	Hepatotoksisite
	TPMT aktivitesi düşük	6-Merkaptopurin	Miyelotoksisite
Dihidropirimidin Dehidrogenaz	Dihidropirimidin Dehidrogenaz eksikliği	5-FU, Kapestabin	5-FU ve Kapestabin metabolizması yavaşlar, toksisite oluşur
Aldehid dehidrogenaz	Aldehid dehidrogenaz eksikliği	Etanol	Disülfiram benzeri reaksiyon

24. Metotreksatın toksik etkisini önleyen aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan-98)

A) Folinik asit
B) C vitamini
C) Vit B12
D) Piridoksal fosfat
E) Pantotenik asit

Doğru cevap: A

Metotreksat; folik asit antimetabolitidir. Etkisini azalmak için folinik asit kullanılır.

Antineoplastiklerin Antitoksikleri

- Metotreksat: Folinik Asit (= Lökoverin) (Folacin)
- Siklofosfamid: Mesna (= **M**erkapto**E**tan**S**ulfo**NA**t)
- 5-Florourasil: Urasil
- Sisplatin: Amifostin
- Daunorobisin: Deksrazoksan

25. Folinik asit aşağıdaki ilaçlardan hangisinin toksisitesini önlemek amacıyla kullanılır? (Nisan 2000)

A) Kaptopril
B) Metotreksat
C) Fenitoin
D) Fenasetin
E) Vinkristin

Doğru cevap: B

Detalı bilgi için bir önceki sorunun açıklamasını inceleyiniz.

26. Siklofosfamid ürotoksisitesinin antidotu aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül 2000)

A) Mitotan
B) Formestan
C) Aloe
D) Mesna
E) Senna

Doğru cevap: D

Siklofosfamid, oral kullanılır. Hemorajik sistit yapar. Bu yan etkiden sorumlu olan akrolein isimli metabolitidir. Yan etkisinin azaltılması için mesna kullanılır. Detaylı bilgi için bir önceki sorunun açıklamasını inceleyiniz.

27. Aşağıdaki antineoplastik ajanlardan hangisi immünsüpressif olarak da kullanılır? (Eylül 99)

A) Aminopterin
B) Azatiopürin
C) Bortezomib
D) Daktinomisin
E) Vinkristin

Doğru cevap: B

Steroidlerin uzun süre kullanılmasına bağlı gelişen yan etkiler çok ciddi boyutlara ulaşabildiği için bazı inflamatuvar hastalıkların tedavisinde immünsüpressif antineoplastikler kullanılabilmektedir.

Antiinflamatuar Etkili Antineoplastikler

- Siklofosfamid
- Metotreksat
- Azotiopirin
- Siklosporin A

28. Aşağıdakilerden hangisi akut lenfoblastik lösemi tedavisinde intravenöz olarak kullanılır? (Eylül 2001)

A) Busulfan
B) Flurourasil
C) Klorambusil
D) Mekloretamin
E) Asparajinaz

Doğru cevap: E

En dar spektrumlu antineoplastik olan asparajinaz parenteral yolla kullanılır.

L-Asparajinaz

- ALL tedavisinde kullanılır.
- İntravenöz yoldan enjekte edilir.
- Kemik iliğini depresse etmez.

29. Kemoterapide kullanılan aşağıdaki ilaçlardan hangisi sıklıkla akciğer toksisitesine yol açar? (Nisan 2005)

A) Adriyamisin
B) Melfalan
C) Vinkristin
D) Busulfan
E) Karboplatin

Doğru cevap: D

Akciğerlerde Alveolit / Fibrozis Yapan İlaçlar

- Bleomisin
- Busulfan
- Metotreksat
- Amiodaron
- Penisilamin
- Fenitoin

30. Aşağıdaki hastalıklardan hangisinin tedavisinde metotreksat kullanılmaz? (Eylül 2006)

A) Akut lenfoblastik lösemi
B) Romatoid artrit
C) Psöriazis
D) Küçük hücreli akciğer kanseri
E) Trofoblastik hastalık

Doğru cevap: D

Metotreksat geniş spektrumlu antineoplastik ilaçlardan biridir. Aynı zamanda immünsüpressif amaçla da kullanılır. Küçük hücreli akciğer kanserinde ise kullanılmaz. Küçük hücreli akciğer kanserinde ise doksorubisin, etoposid, teniposid, topotekan kullanılır.

Metotreksat Kullanım Alanları

- Akut lenfoblastik lösemi
- Koryokarsinoma ve ilişkili trofoblastik tümörler
- Psöriazis
- Romatoid artrit
- Ektopik gebelik

31. Kanser kemoterapisine bağlı kusmaların tedavisinde diğerlerine göre daha etkili olan ilaç kombinasyonu aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 2007)

A) Domperidon + Apomorfin
B) Trimetobenzamid + Skopolamin
C) Dimenhidrinat + Proklorperazin
D) Metoklopramid + Meklizin
E) Ondansetron + Deksametazon

Doğru cevap: E

Kemoterapinin indüklediği emezis tedavisinde glikokortikoidler (deksametazon)ve serotonin 5HT3 reseptör blokörü olan ondansetron kullanılır.

Domperidon, antidopaminerjik, prokinetik ilaçtır.

Apomorfin, dopamin agonisti özelliği bulunan opiyat türevidir. Kusturucu olarak kullanılır.

Dimenhidrinat / Meklizin, antihistaminik ilaçlardır. Antiemetik özellikleri vardır.

Metoklopramid, antiemetik ve prokinetik ilaçtır. Diyabetik gastroparezide kullanılır.

Proklorperazin, piperazinli ferotiyazinlerin üyesi antipsikotik ilaçtır. Sadece antiemetik olarak kullanılır.

32. Aşağıdakilerden hangisi vinblastin, vinkristin ve vinorelbinin gibi bitki alkaloidlerinin antikanserojen etkinliğini en iyi açıklar? (Nisan 2010)

A) Hücre iskeletindeki mikrotübüllerin polimerizasyonunun inhibisyonu ile mitozun engellenmesi
B) DNA'daki guaninlerin alkillenmesi sonucu DNA sentezinin engellenmesi
C) Pürin antagonisti gibi davranarak DNA sentezinin engellenmesi
D) Pirimidin antagonisti gibi davranarak DNA sentezinin engellenmesi
E) Hücre zarına bağlanarak hücre bütünlüğünün bozulması

Doğru cevap: A

Antineoplastik ilaçların etki mekanizmaları ile ilgili 3-4 ana mekanizmadan birisi sorulmuştur. Vinkristin ve vinblastin vinka alkaloidleri olup hücredeki mikrotubüllerin polimerizasyonlarını inhibe ederek mitozu engelleyen ilaçlardır.

MİKROTÜBÜL İNHİBİTÖRLERİ

Taksanlar (Cabazitaksel, Dokataksel, Paklitaksel)

Vinka alkaloidleri

Estramustin

İksabepilon: Mikrotübüllerin Beta - tübülün parçasına bağlanarak fonksiyonlarını baskılar. Motastatik meme kanseri tedavisinde kullanılır.

Eribulin: Mikrotübül fonksiyonunu baskılayarak hücre siklusunu G2-M fazında bloke eder. **Metastatik meme kanserinde kullanılır.**

33. Aşağıdakilerden hangisi metotreksatın primer etki mekanizmasıdır? (Nisan 2010)

A) Folik asit antagonisti olması
B) Pirimidin analoğu olması
C) Pürin analoğu olması
D) Guaninleri alkillemesi
E) Hücre iskeletindeki mikrotübülleri hedef alması

Doğru cevap: A

Metotreksat folik asit antagonisti gibi davranan antimetabolit yapıda antineoplastiktir. Dihidrofolat redüktaz enzimini inhibe eder.

Metotreksat	
Klinik Kullanım	**Yan Etkiler**
• ALL • Koryokarsinom • Osteojenik sarkom • Romatoid artrit • Psöriasis tedavisinde kullanılır.	• Kemik iliği depresyonu • Lökopeni • Trombositopeni • Diyare • Mukozit • Pnömoni • Nefrotoksisite • GİS epitel harabiyetidir.

34. Aşağıdaki ilaçlardan hangisi, tirozin kinaz enzimini doğrudan inhibe ederek antikanserojen etkinlik gösterir? (Eylül 2011)

A) Asparaginaz
B) Cetuksimab
C) Gemsitabin
D) Arsenik trioksit
E) Erlotinib

Doğru cevap: E

Sorunun cevabı olan protein tirozin kinaz inhibitörleri; tedaviye yeni girmiş antineoplastik ilaçlardır. Seçeneklerde bulunan Erlotinib; Epidermal Growth Faktör Reseptörü (EGFR) üzerinden çalışan tirozin kinaz enziminin inhibitörüdür. Özellikle küçük hücreli dışı akciğer tümörleri ve pankreas tümörlerinin tedavisinde kullanılmaktadır.

Asparajinaz: Bir enzimdir. Asparajini aspartik aside yıkar. Asparajin düzeyi düşünce; lösemi hücrelerinde protein sentezi azalır. Böylelikle sadece lösemi hücrelerini öldürür. Sadece ALLtedavisinde kullanılır.

Cetuksimab: Epidermal grovvth faktör reseptörü (EGFR) (ErbB-1) antagonistidir. Kolorektal ve epitelyal kanserlerin tedavisinde kullanılır.

Gemsitabin: Bir pirimidin antimetabolitidir. Ribonükleotid redüktaz inhibitörüdür. Metastatik pankreas kanseri ve non-small hücreli akciğer tümörlerinde ilk tercihlerden birisidir.

Tirozin Kinaz İnhibitörleri

- İmatinib (Bcr-Abl): Kronik Myelositik Lösemi (KML), GİS stromal tümörler
- Dasatinib, Nilotinib (Bcr-Abl): Kronil myelositik lösemi, Akut lenfoblastik lösemi
- Gefitinib, Erlotinib (EGFR): Küçük hücreli olmayan akciğer kanseri (NSCLC)
- Soratinib, Sunitinib: Renal hücreli kanser, Hepatoselüler kanser, GIS stromal tumor
- Lapatinib: Meme kanseri
- Lenvatinib (multiple VEGF kinaz inhibitörü): Tiroid kanseri
- Sorafenib, Sunitinib, Pazopanib: Renal hücreli kanser

35. Aşağıdaki antikanser ilaçlardan hangisi, etkisini epidermal büyüme faktörü reseptörlerini inhibe ederek göstermez? (Nisan 2015 Orijinal)

A) İmatinib
B) Setuksimab
C) Erlotinib
D) Panitumumab
E) Gefitinib

Doğru cevap: A

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Aşağıdaki antikanser ilaçlardan hangisi, bcr-abl kinazı inhibe ederek etki gösterir? (Nisan 2015 BENZERİ)

A) Dasatinib
B) Gefitinib
C) Sorafenib
D) Lapatinib
E) Bevasizumab

Doğru cevap: A

Son yıllarda kanser tedavisinde yer alan büyüme faktörü inhibitörlerinden epidermal büyüme faktörü üzerine inhibitör etkili olan ilaçların ismi sorgulanmaktadır.

Tirozin kinaz inhibitörleri

Reseptör	Endikasyon	İlaç	Yan Etki
BCR/ABL	Kronik myelositik lösemi GIS stromal tümörler	İmatinib (Glivec®)	Diyare, Bulantı, Kusma
	Hipereozinofili Dermato-fibrosarkoma protuberans	Dasatinib	Plevral effüzyon
		Nilotinib, Basutinib	Uzun QT
EGFR	Küçük hücreli olmayan akciğer kanseri	Gefitinib	
		Erlotinib	
HER2/neu	Meme kanseri	Lapatinib	Kardiyotoksik etki az
VEGF	Renal/Hepatik kanser	Sorafenib	
	Pankreas kanseri	Sunitinib	
	Renal kanser	Pazotinib	

BCR-ABL Kinaz İnhibitörleri olan dasatinib, nilotinib ve imatinib KML tedavisinde kullanılan tirozin kinaz inhibitörleridir. Epidermal büyüme faktörü reseptörlerini inhibe etmezler. Bu nedenle A ile belirtilen imatinib doğru seçenektir.

Epidermal Growth Faktör Reseptör İnhibitörleri (EGRF), Geftinib, Erlotinib, Setuksimab ve Panitumumab'dır. A dışında yer alan bu seçenekler doğru değildir.

36. Aşağıdakilerden hangisi anti-kanser etkinliğini tirozin kinaz enzimini inhibe ederek göstermez? (Eylül 2012)

A) İmatinib
B) Gefitinib
C) Erlotinib
D) Bortezomib
E) Dasatinib

Doğru cevap: D

Seçeneklerde bulunan imatinib ve diğer –tinib'ler; KML'de bulunan bcr-abl tirozin kinaz inhibitörüdür. Bugün KML tedavisinin en önemli ilacıdır.

Bortezomib: Proteazom inhibitörü olan bir antineoplastik ilaçtır. Bu inhibisyon; hücreler arası sinyalizasyonu bozarak hücre ölümüne neden olur. Multipl miyelom tedavisinde kullanılır.

TİROZİN KİNAZ İNHİBİTÖRLERİ & ENDİKASYONLARI

- **İmatinib (Bcr-Abl):** Kronik Myelositik Lösemi (KML), GİS stromal tümörler
- **Dasatinib, Nilotinib (Bcr-Abl):** Kronil myelositik lösemi, Akut lenfoblastik lösemi
- **Gefitinib, Erlotinib (EGFR):** Küçük hücreli olmayan akciğer kanseri (NSCLC)
- **Soratinib, Sunitinib:** Renal hücreli kanser, Hepatoselüler kanser, GIS stromal tumor
- **Lapatinib:** Meme kanseri
- **Lenvatinib (multiple VEGF kinaz inhibitörü):** Tiroid kanseri
- Sorafenib, Sunitinib, Pazopanib: Renal hücreli kanser
- **Trametinib:** Malign melanom

37. Hücre siklusundan bağımsız etki gösteren anti kanser ilaç aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül 2012)

A) Kapesitabin
B) Paklitaksel
C) İksabepilon
D) Karmustin
E) Etoposid

Doğru cevap: D

Kanser tedavisinde kullanılan ilaçların en önemli özelliklerinden birisi hücre sikluslarına spesifik olup, olmamalarıdır.

Bu özelliklerine göre bu ilaçların sınıflandırmasını aşağıdaki tablodan hatırlayalım:

Hücre Siklusuna Spesifik İlaçlar	Hücre Siklusuna Nonspesifik İlaçlar
• Antimetabolitler • Bleomisin • Podofilin alkaloidler • Bitkisel alkaloidler	• Alkilleyiciler • Antibiyotikler • Antrasiklinler • Sisplatin vb. • İrinotekan / Topotekan

Şimdi bu sorunun seçeneklerine bakarsak;

Karmustin: Bu ilaç nitrozoüre türevi olan bir alkilleyici ilaçtır. Yukarıdaki tablo tekrar incelenirse, alkilleyicilerin hücre sikluslarına nonspesifik oldukları görülür. Bu sorunun cevabıdır.

Kapesitabin: Bir pirimidin antimetabolitidir. Antimetabolit özelliği taşıyan ilaçlar, hücre siklusunun "S", yani sentez dönemine özgüdürler.

Paklitaksel: Bitkisel kaynaklı bir ilaçlar. Tübülin proteininin polimerizasyonunu stimüle eder ve böylece mikrotübül oluşumunu arttırırlar. Yani hücre siklusunda, "M", yani mitoz dönemine özgüdür.

Etopozid: Bitkisel kaynaklı bir ilaçtır. DNA topoizomeraz II enziminin inhibitörüdür ve hücre siklusunda "G2" dönemine özgüdür.

DİĞER ANTİNOEPLASTİK İLAÇLAR & ENDİKASYONLARI

- **Selektif Estrojen Reseptör Modülatörleri (SERM)**
  - Tamoksifen, Toremifen: Estrojen reseptörü pozitif meme kanseri
- **Estrojen Reseptör Antagonisti**
  - Fulvestrant: Estrojen reseptörü pozitif meme kanseri

Kemoterapötikler

- **Tirozin Kinaz İnhibitörleri**
  - o İmatinib (Bcr-Abl): Kronik Myelositik Lösemi (KML), GİS stromal tümörler
  - o Dasatinib, Nilotinib (Bcr-Abl): Kronil myelositik lösemi, Akut lenfoblastik lösemi
  - o Gefitinib, Erlotinib (EGF): Küçük hücreli olmayan akciğer kanseri (NSCLC)
  - o Soratinib, Sunitinib: Renal hücreli kanser, Hepatoselüler kanser, GIS stromal tumor
  - o Lapatinib: Meme kanseri
- **Farklılaştırıcı ajanlar**
  - o Tretionin, Arsenik trioksid: Akut promyelositik lösemi (AML-M3)
  - o Vorinostat: Kütanöz T-hücre lenfoma
- **Aromotaz inhibitörleri**
  - o Anastrazol, Letrozol, Eksemestan: Meme kanseri
- **Androjenler**
  - o Testosteron propionat, Fluoksimesteron: Meme kanseri
- **Antiandrojenler**
  - o Flutamid, Kasodeks: Prostat kanseri
- **İmünmodülatörler**
  - o Talidomid: Multipl myelom
  - o Lenalidomid: Myelodisplazi, Multipl myelom
- **mTOR (mammalian target of rapamycin) İnhibitörleri**
  - o Temsirolimus, Everolimus: Böbrek kanseri
  - o Sirolimus: Koroner arter stentlerinde stenozu önlemek için
- **Monoklonal Antikorlar**
  - o Rituksimab (CD20): Nonhodgkin Lenfoma, Mantle hücreli lenfoma
  - o Cetuksimab (FGFR): Metastatik kolon kanseri
  - o Bevacizumab (VEGF): Kolorektal kanser
  - o Trastuzumab (HER2/neu): Meme kanseri
  - o Alemtuzumab (CD52): Kronik Lenfositik Lösemi (KLL)'de kullanılır

38. Glukuronik asit konjugasyon kapasitesinin azalmış olduğu bilinen Gilbert sendromlu bir kanser hastasında aşağıdaki kemoterapötik ilaçlardan hangisi kullanılırken standart dozun azaltılması önerilir? (Eylül 2015 Orijinal)

A) 5-florourasil
B) Siklofosfamid
C) Busulfan
D) Paklitaksel
E) İrinotekan

Doğru cevap: E

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

İrinotekan ile ilgili olarak aşağıdaki verilenlerden hangisi yanlıştır? (Eylül 2015 BENZERİ)

A) Topoizomeraz 2 enzimini inhibe eder.
B) Metastatik kolorektal kanser tedavisinde kullanılır.
C) Diare ve salya artışı gibi kolinerjik yan etkiler oluşturabilir.
D) Glukuronil transferaz aktivite bozukluklarında dozunu azaltmak gerekir.
E) Kemik iliği depresyonu oluşturabilir.

Doğru cevap: A

Antineoplastik ilaçların advers etkileri daha önce de birçok kez TUS'da sorgulanmıştır. Özellikle de ilaçların metabolizmasında rol oynayan enzimatik ya da non enzimatik süreçleri değiştiren bir durum varsa (bu soruda Gilbert sendromu) bu tür soruların gelme olasılığı da artar.

İrinotekan, metastatik kolorektal kanser tedavisinde kullanılan ve topoizomeraz 1 enzimini inhibe eden antineoplastik ilaçtır. Kolinerjik sendrom (salya artışı, diare) ve kemik iliği depresyonu oluşturur. Ayrıca Gilbert sendromu gibi glukuronil transferaz aktivite bozukluklarında irinotekan ve aktif metaboliti olan SN-38 birikimine bağlı toksisisite (nötropeni ve diare) oluşturabilir, bu yüzden dozunu azaltmak gerekir. Çünkü irinotekan UGT1A1 aracılı glukuronidasyon ile metabolize olmaktadır. Gilbert sendromunda bu yolak bozulmuştur.

5-florourasil'in en önemli yan etkisi koroner spazm, deskuamasyonla giden el ayak sendromu ve oküler toksisite (blefarit, blefarospazm)'dir.

Siklofosfamidin en sık gözlenebilen yan etkisi toksik metaboliti olan akrolein tarafından oluşturulan steril hemorajik sistit'dir. Tedavisinde mesna kullanılır.

Busulfanın en önemli yan etkisi pulmoner fibrozisdir.

Paklitakselin önemli yan etkisi hipersensitivite reaksiyonları, anaflaksidir.

39. Kanser kemoterapisinde kullanılan alkilleyici ilaçlarla ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır? (Eylül 2015 Orijinal)

A) Siklofosfamid ve klorambusil bu grup içindeki kemoterapötiklerdendir.
B) DNA'nın N7 pozisyonundaki guanini alkillerler.
C) Nitrozo-üreler proteinlerin lizin amino asidinin karbamoilasyonuna neden olurlar.
D) Etkilerine direnç gelişiminde hücre içine geçişlerinin azalması önemlidir.
E) Meme ve over kanserinde etkisizdirler.

Doğru cevap: E

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

I. DNA da zincirler arası ya da zincir içi çapraz köprüler oluştururlar.
II. Non Hodking lenfoma, burkit lenfoma ve meme kanserinde kullanılabilirler
III. Melfelan ve karmustin bu grup içindeki ilaçlardır.

Alkilleyici antineoplastikler ile ilgili olarak yukarıdakilerden hangisi doğrudur? (Eylül 2015 BENZERİ)

A) Yalnız I
B) Yalnız II
C) II ve III
D) I ve II
E) I, II ve III

Doğru cevap: E

Antineoplastik ilaçlar içinde önemli bir grup olan alkilleyici ilaçların bazı genel özellikleri sorgulanmaktadır.

Sorunun "E" seçeneğinde verilen "Meme ve over kanserinde etkisizdirler" seçeneği yanlıştır. Çünkü alkilleyici ilaçlar ve özellikle siklofosfamid KLL, non Hodking lenfoma, Burkit lenfoma, meme, over, çocuklarda solid tümörlerin tedavisinde kullanılır.

Siklofosfamid ve **klorambusil** bu grup içinde yer alan kemoterapötiklerdendir. Grubun üyeleri sınıflanacak olursa:

Nitrojen mustard kökenli alkilleyiciler:	Nitrozoüre Grubu Alkilleyiciler:
• Meklerotamin	• Karmustin
• Siklofosfamid	• Lomustin
• İfosfamid	• Semustin
• Estramustin	• Streptozosin
• Melfalan	
• Klorambusil	

Alkilleyici ilaçlar, **DNA'nın N7 pozisyonundaki guanini alkillerler.** Hücredeki elektron donörü olan amin, hidroksil veya sülfidril grupları ile reaksiyona girerek DNA da zincirler arası ya da zincir içi çapraz köprüler oluştururlar.

Nitrozoüreler, proteinlerin lizin amino asidinin karbamoilasyonuna neden olurlar. Kritik sitotoksik etkiden esas olarak, guaninin O6 pozisyonundaki alkilasyon sorumludur.

Alkilleyici ilaçların etkisine direnç gelişme mekanizmaları:

- DNA tamirinde rol alan enzimlerin aşırı ifadelenmesi (ekspresyonu) sonucu tamir sürecinin hızlanması
- Alkilleyici ilaçların konjugasyonu için gerekli olan glutatyon veya glutatyon ilişkili proteinlerin aktivitesinde veya ifadelenmesinde artış
- Konjugasyonu katalizeleyen glutatyon S-transferaz (GST) aktivitesinde artış
- **Hücre içine ilaç geçişlerinin azalmasıdır**

40. Bağışıklık sisteminde CD4 ve CD8 tiplerindeki T hücrelerinin CTLA-4 yüzey antijenlerine bağlanarak sitotoktsik T hücre immün yanıtını artıran ve metastatik melanom tedavisinde kullanılan kemoterapötik ilaç aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 2017 Orijinal)

A) Bosutinib **B)** İpilimumab
C) Karfilzomib **D)** Panitumumab
E) Ziv-aflibersept

Doğru cevap: B

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Metastatik melanoma tedavisinde kullanılmayan kemoterapötik ilaç aşağıdakilerden hangisidir?** (Nisan 2017 BENZERİ)
>
> A) İpilimumab B) Dabrafenib
> C) Bortezomib D) Vemurafenib
> E) Trametinib
>
> ***Doğru cevap: C***

Son yılların önemli bir ilaç grubu olan monoklonal antikorlar, hem inflamatuar durumlarda hem de kanserlerde kullanılmaktadır ve sürekli yenileri piyasaya çıkmaktadır. Kanserdeki önemleri yadsınamaz olduğundan gelecekte de benzer şekilde sorulacakları unutulmamalıdır.

Metastatik melanoma tedavisinde kullanılan ilaçlar ve diğer seçenkelrdeki ilaçların etki mekanizmaları ve endikasyonları aşağıda sunulmuştur.

METASTATİK MELANOMA TEDAVİSİ

- ☑ **Vemurafenib, Dabrefanib:** BRAF V 600 inhibitörleri
- ☑ **İpilimumab:** T hücre immun yanıt arttırıcı (CTLA-4 ile CD80/86 ilişkisini bozar)
- ☑ **Trametinib:** Mitojen-activated extracellular signal regulated kinase (MEK) inhibitörü

Bosutinib, BCR-ABL Kinaz İnhibitörleri grubundadır. Dasatinib / Nilotinib / İmatinib de bu grupta yer alır. KML tedavisinde kullanılan tirozin kinaz inhibitörleridir.

Karfilzomib ve bortezomib memeli hücrelerinde kimotripsin benzeri 26S proteazom aktivitesini baskılar ve hücre içi sinyal iletisini baskılar. Multipl myeloma tedavisinde kullanılırlar.

Panitumumab, kolorektal kanser tedavisinde kullanılan Anti EGRF grubundandır. Bu grubun diğer önemli üyesi setuksimabdır.

Ziv-aflibersept rekombinan füzyon proteini yapısında anti VEGF'dir. Kolon kanseri tedavisinde kullanılır.

41. Aşağıdaki antikanser ilaçlardan hangisi anjiyogenezi inhibe ederek etki gösteren vasküler endotelyal büyüme faktörü A antikorudur? (Eylül 2016 Orijinal)

A) Bevasizumab **B)** Setuksimab
C) Panitumumab **D)** Trastuzumab
E) Rituksimab

Doğru cevap: A

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Antineoplastik monoklonal antikor olan Bevasizumab için aşağıdaki önermelerden hangisi veya hangileri doğrudur?** (Eylül 2016 BENZERİ)
>
> I. Vasküler endotelyal büyüme faktörü antagonistidir.
> II. Kolorektal ve akciğer kanseri tedavisinde kullanılır
> III. CD20 monoklonal antikorudur
> IV. Bcr-Abl onkoproteininin tirozin kinaz aktivitesini baskılar
> V. HER2 / NEU inhibisyonu ile etkinlik gösterir
>
> A) Yalnız III B) I ve II
> C) Yalnız V D) Yalnız IV
> E) I ve IV
>
> ***Doğru cevap: B***

Son yıllarda kanser tedavisinde yeni bir ilaç grubu olarak yerini alan, hedefe yönelik monoklonal antikorlar önem kazanmıştır. Bu antikorlar kontrolsüz çoğalan tümör hücresinin epitel yapısına ya da damar yapısına yönelik olabilir. Bu soruda, tümör damarlanmasını inhibe eden ve daha önce sorulmamış olan "vasküler endotelyal büyüme faktörü antikoru" sorulmuştur. Bundan sonra da her yeni çıkan monoklonal antikorun sorulacağı unutulmamalıdır.

Bevasizumab vasküler endotelyal büyüme faktör (VEGF) antagonistlerindendir. Bu grupta ayrıca Sunitinib, Sorafenib ve Pazopanib de yer alır. Tümör hücrelerinde yeni damar oluşumunu baskılayarak etkinlik gösterirler. Bevasizumab kolorektal, akciğer, meme, glioblastoma, non small akciğer kanseri ve renal kanser tedavisinde kullanılır.

Setuksimab, epidermal büyüme **faktör reseptör inhibitörleri (EGRF) grubunda yer alır.** Metastatik kolon kanseri, baş-boyun kanserleri tedavilerinde kullanılır.

Panitumumab, epidermal büyüme **faktör reseptör inhibitörleri (EGRF) grubunda yer alır. Bu grupta ayrıca** geftinib, erlotinib, setuksimab da yer alır. Panitumumab metastatik kolorektal kanser tedavisinde kullanılır.

Trastuzumab, HER2 / NEU İnhibitörlerindendir. Bu grupta ayrıca pertuzumab ve lapatinib de yer alır. Metastatik meme kanseri tedavisinde kullanılırlar.

Rituksimab, B lenfosit CD20 monoklonal antikorudur. Non hodking lenfoma, Romatoid artit, KLL, Waldenstörm makroglobunemi gibi durumlarda kullanılır.

42. Metastatik kolon kanseri tanısı almış 60 yaşındaki hastada KRAS mutasyon analizi sonucunda doğal tip (wild type) saptanıyor.

Bu sonuca göre, kemoterapiyle birlikte aşağıdaki hedefe yönelik tedavi ajanlarından hangisinin verilmesi diğerlerine göre daha uygundur? (Şubat 2018 Orijinal)

A) Karfilzomib **B)** Transtuzumab
C) Aksitinib **D)** Setuksimab
E) Rituksimab

Doğru cevap: D

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Kolorektal kanser ve baş-boyun kanserlerinde kullanılan ancak KRAS gen mutasyonu pozitif olarak bulunmuş bir kişide iyi yanıt vermeyeceği düşünülen epidermal büyüme faktörü (EGRF) inhibitörü olan ilaç aşağıdakilerden hangisidir? (Şubat 2018 BENZERİ)

A) Rituksimab B) Aksitinib
C) Transtuzumab D) Setuksimab
E) Karfilzomib

Doğru cevap: D

Soru gerçekte iki ayrı bilgiyi aynı anda ölçmektedir. (1) Kolorektal kanserde hangi ilaç kullanılır?, (2) Bu ilaç KRAS mutasyonu pozitif ya da wild type (doğal tip) olan bireylerde nasıl etkilidir? Soruya bu gözle bakılması gerekir. Şimdi aşağıdaki açıklamaya bakalım.

KRAS proteini, normal hücre büyümesinde görev alan önemli moleküllerden biridir. KRAS geni tarafından üretimi sağlanan protein, dış ortamdan alınan sinyallerin hücre çekirdeğine iletiminde rol oynar. Mutasyona uğraması durumunda hücre "agresif" bir büyüme gerçekleştirir. Mutasyonlu KRAS, hücre dış ortamdan sinyal almasa bile sürekli "çoğal " komutunu gönderir. KRAS, akıllı ilaçlara karşı gelişen ilaç dirençliğinden de sorumludur. Kalın bağırsak (kolon ve rektum) kanserlerinde %30-40, küçük hücre dışı akciğer kanserinde %10-30, pankres kanserinde ise %90 oranlarında KRAS gen mutasyonları saptanmaktadır. Ayrıca kolon kanserli hastaların %3-4'ünde **NRAS** gen mutasyonları da görülmektedir. KRAS ve NRAS'ta mutasyon olması, o hastanın tirozin kinaz inhibitörü (TKI) ve monoklonal antikor (mAb) tedavisi gibi Anti EGFR tedavilere iyi yanıt vermeyeceğinin bir göstergesidir, yani kanser için bir biyolojik belirteçtir. Bu nedenle kras ve nras mutasyon analizi özellikle kolon ve rektum kanseri başta olmak üzere çeşitli kanserlerin tedavisinde belirleyici rol oynamaktadır.

KRAS ve NRAS genlerinde mutasyon varsa; buna mutasyon pozitif, mutasyon yok ise buna wild tip adı verilir. Sonuç olarak, mutasyon olmayan gen "WILD TYPE" olarak adlandırılır ve değişime uğramamış/ normal tip anlamına gelmektedir (wild=vahşi ortamda bulunduğu gibi). Kolorektal kanseri olan olgularda KRAS genindeki mutasyon, anti EGFR antikorlarına yanıtsızlık oluşturur. EGFR antikorları ile tedavi gören kolorektal kanserli hastaların dolaşan kanında mutant KRAS DNA'ların arttığı, tedavi kesildikten sonra ise normale döndüğü gösterilmiştir. Setuksimab KRAS doğal tip (wild type) kolorektal kanserli hastalarda etkili iken KRAS mutant tümörlerde etkili değildir.

Kolo-rektal kanser tedavisinde kullanılan ilaçlar:

- 5-FU
- Kapesitabin
- Oksaliplatin
- İrinotekan
- Anti-VEGF: Bevacizumab
- Anti-EGRF: **Setuksimab**, Panitumumab
- Tirozin kinaz inhibitörü: Regafenib
- Rekombinan füzyon proteini yapısında anti VEGF: Ziv-Aflibercept

Seçeneklere göz atacak olursak:

Karfilzomib: Bortezomib ve karfilzomib memeli hücrelerinde kimotripsin benzeri 26S proteazom aktivitesini baskılar ve hücre içi sinyal iletisini baskılar. Multiple myelom tedavisinde kullanılır.

Transtuzumab: HER2 / NEU İnhibitörleri grubunda yer alır. Diğerleri pertuzumab ve lapatinibtir. Metastatik meme kanseri tedavisinde kullanılırlar

Aksitinib: Tirozin kinaz inhibitörüdür. Patojenik anjiyogenez, tümör büyümesi ve kanser progresyonunda rol oynayan VEGFR (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor) inhibitörüdür. Renal hücreli kanserde kullanılır.

Setuksimab Anti-EGRF özellikte bir ilaçtır. Kolorektal kanser dışında baş-boyun kanserlerinde de kullanılır.

Rituksimab: B lenfosit Anti-CD20 monoklonal antikorlardandır. Lösemi (KLL) ve lenfomalarda (NHL) kullanılır.

Antineoplastik İlaçlar İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Sekiz yaşındayken Hodgkin lenfoma tedavisi alan erkek hastanın 17 yaşında yapılan sperm analizinde azospermi saptanıyor. Bu tabloya yol açan en olası ilaç hangisidir....** Siklofosfamid
2. **Sisplatin, genitoüriner kanserlerde (over, testis) kullanılır.**
3. **Over kanseri tedavisinde, paklitaksel platinlerle kombine olarak kullanılır.**
4. **Antineoplastik ilaç kullanmaya başlayan bir hastada, hidrasyon yetersiz yapıldığı için ileri derecede renal tübüler hasar gelişmiştir. Bu ilaç büyük olasılıkla aşağıdakilerden hangisidir...** Sisplatin
5. **Ototoksisite, nefrotokisiste gibi yan etkiler oluşturan, klinik kullanımı sırasında kan magnezyum seviyesinin rutin ölçümü gereken antineoplastik aşağıdakilerden hangisidir...** Sisplatin

6. **Alkilleyici antineoplastiklerden hangisi DNA'yı metilasyona uğratarak, sentezini baskılar...** Dakarbazin
7. **Prokarbazin, sekonder kanser oluşumunu çok sık yapar.**
8. **Prokarbazinin bir alkilleyici antineoplastikdir. DNA zincirinde H2O2 oluşturarak kırılmalar yaratır.**
9. **Peynir ile birlikte kullanıldığında hipertansif kriz oluşturma potansiyeline sahip antineoplastik aşağıdakilerden hangisidir...** Prokarbazin (MAO inhibisyonu yapar, bu nedenle peynir, şarap... gibi yiyeceklerle birlikte alındığında tiramin reaksiyonu (hipertansif kriz...)'na neden olabilir. SSRI'lar ile birlikte alındığında serotonin sendromu yapabilir)
10. **Estramustin, östrojen içeren ve mikrotübül inhibisyonu yapan bir alkilleyicidir.**
11. **Alkilleyicilerden; Karmustin, lomustin...SSS tümörlerinin (glioblastome multiforme...) tedavisinde kullanılır.**

    Tiotepa, malign plevral efüzyonda kullanılır.

    Melfelan, mutipl myelom da kullanılır.

    Temozolimid, malign gliom tedavisinde kullanılır.

    Oksaliplatin, kolorektal kanser tedavisinde kullanılır.
12. **Busulfan ve bleomisinin en önemli yan etkileri...** Pulmoner fibrozis ve deri pigmentasyonu
13. **Metotreksat zehirlenmesinde ne kullanılır...** Glucarpidaz
14. **Tiopürin metil transferaz enzimi, Azotiopürin ve 6-merkaptopürünin metabolizmasında görevlidir.**
15. **TPMT aktivitesi artarsa hepatotoksisite, azalırsa myelotoksisite olur.**
16. **HGPRT eksikliği olan Lesch Nyhan hastalığında etki gösteremeyen, ALL ve KML tedavisinde kullanılan antimetabolit yapıdaki antineoplastik ilaç aşağıdakilerden hangisidir...** Merkaptopurin (Azotioprin ve 6-merkaptopürin; HGPRT enzimi ile aktifleştirilir, ksantin oksidaz ile metabolize edilirler. Lesch nyan sendromunda HGPRT eksik olduğu için aktifleşemezler ve etkileri azalır. Ksantin oksidaz inhibitörü (allopurinol, febuksostat) kullananlarda ise etkileri artar.)
17. **Kapesitabin 5_FU'ya dönüşerek etki gösterir.**
18. **5-fluorourasil aktif metaboliti olan fluorodeoksiuridin monofosfat'a çevrilerek timidilat sentazı ve sonucunda DNA sentezini inhibe eder.**
19. **5-FU kolon ca ve bazı deri kanserlerinde, kapesitabin ise kolorektal kanser ve meme kanserinde kullanılır.**
20. **5-fluorourasilin en önemli yan etkileri...** deskuamosyanla giden el-ayak sendromu, kardiyotoksisite (koroner spazm), oküler toksisite (blefarit, konjuktivit...)
21. **Dihidropirimidin dehidrogenaz enzimin genetik polimorfizminde, metabolizasyonu bozulan ve toksisite oluşturan antineoplastik aşağıdakilerden hangisidir...** 5-fluorourasil ve kapesitabin
22. **ADA (adenozin deaminaz) inhibiyonu yapan pürin antimetaboliti yapısındaki antineopolastik ilaç...** Pentostatin
23. **Mitomisin, antitümöral etkil iantibiyotikdir ama alkilleyici gibi davranıp, DNA'da çapraz köprü oluşturarak etki gösterir. Anal ve mesane kanseri tedavisinde kullanılır.**
24. **Vinkristin, nörotoksisite (paralitik ileus, kranial sinir felci, vokal kord paralizisi...) ve uygunsuz ADH oluşturur.**
25. **Vinka alkaloidlerinin bulantı kusma yapıcı etkisi çok düşüktür, sisplatinin ise çok yüksektir.**
26. **Taksanların (paklitaksel, dosataksel) önemli yan etkisi anaflaksidir.**
27. **Daktinomisin ve vinkristin; çocukluk çağı tümörlerinde (ewing, nöroblastom...) kullanılır.**
28. **Testiküler kanseri bulunan bir atlette beyin ve akciğer metaztazı saptanmıştır. Hasta sonradan, kanserin yanı sıra, tedavisinde kullanılan bir ilacın da solunum fonksiyonlarını kötü etkileyebileceğini öğrenmiştir. Bu ilaç büyük olasılıkla aşağıdakilerden hangisidir...** Bleomisin
29. **Akciğerlere toksik etkili ilaçlar...** Bleomisin, Busulfan, Metotreksat, Amiodaron, Nitrofurantoin
30. **İrinotekan, kolinerjik sendrom (salya artışı, diyare...) yapar.**
31. **L-asparajinaz; pankreatit, kanama, tromboz yapar.**
32. **Makular dejenerasyonu engellemek amacıyla kullanılan vasküler endotelyal growth faktör (VEGF) reseptör antagonisti hangisidir....** Ranibizumab
33. **Sorafenib, anti-VEGF'dir ve hepatosellüler kanser tedavisinde kullanılır.**
34. **Setuksimab ve panitumumab anti-VEGF'dir ve kolorektal kanser tedavisinde kullanılır.**
35. **Regorafenib, kolorektal kanser tedavisinde kullanılır ve tirozin kinaz inhibitörüdür.**
36. **Ziv-aflibercept, kolorektal kanser tedavisinde kullanılır ve rekombinan füzyon proteini yapısında anti-VEGF'dir.**
37. **Denilökin diftitoks, interlökin 2 ile difteri toksininin genetik rekombinasyonudur. Kutanöz T lenfoma tedavisinde kullanılır.**
38. **MULTİPL MİYELOM TEDAVİSİ: Melfalan, Talidomid / lenalidomid / pomalidomid, Bortezomib / carfilzomib**
39. **Bortezomib, Carfilzomib, 26S proteazom inhibitörü multiple myelom tedavisinde kullanılan ilaçlardır.**
40. **Metastatik meme kanseri tedavisinde spesifik aktivitesi olan monoklonal antikor hangisidir...** Lapatinib (Her2 neu)
41. **Malign melanoma tedavisinde kullanılan BRAF kinaz inhibitörü ilaç aşağıdakilerden hangisidir...** Vemurafenib, Dabrefenib
42. **Vinkristin, bleomisin, sisplatin ve L-asparajinaz; kemik iliği depresyonunu en az yapan antineoplastiklerdir.**
43. **İmatinib; c-KİT mutasyonu pozitif, GİST (gastrointestinal stromal tümör) tedavisinde kullanılır.**
44. **All-trans retinoik asit (ATRA) Akut promiyelositik lösemi (AMLM3)'de kullanılır.**
45. **Ekulizumab kompleman C5'e bağlanarak etki gösterir ve klasik tip paroksismal noktürnal hemoglobinüri tedavisinde kullanılır**
46. **İksabepilon, tubuline bağlanarak mikrotübül inhibisyonu yapar. Meme kanseri tedavisinde kullanılır.**
47. **Eribulin, tubulini parçalayarak mikrotübül inhibisyonu yapar. Meme kanseri tedavisinde kullanılır.**



GASTROİNTESTİNAL SİSTEM FARMAKOLOJİSİ

1. Midede pariyetal hücreyi etkileyebilen aşağıdaki reseptörlerden hangisi; asit sekresyonunu inhibe eder? (Eylül 2015)

A) Muskarinik M_3 reseptörleri
B) Histamin H_2 reseptörleri
C) Somatostatin reseptörleri
D) Muskarinik M_1 reseptörleri
E) Gastrin kolesistokinin CCK_2 reseptörleri

Doğru cevap: C

Mide asit sekresyonunu etkileyen reseptörler önemlidir. Somatostatin; midede asit sekresyonunu inhibe eder. Pariyetal hücre üzerinde Gi ile kenetli reseptöre sahiptir.

"Gastrik asid sekresyonunun fizyolojisi ve farmakolojik regülasyonu" başlıklı şekile bakınız.

PEPTİK ÜLSER TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR

- **H_2 blokörler:** Simetidin, Famotidin
- **Antimuskarinikler:** Pirenzepin, Telenzepin
- Proton pompa inhibitörleri
- **Prostoglandin E analoğu:** Misoprostol

2. <u>En hızlı</u> ve <u>kısa</u> etkili antiasit ilaç aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül-2011)

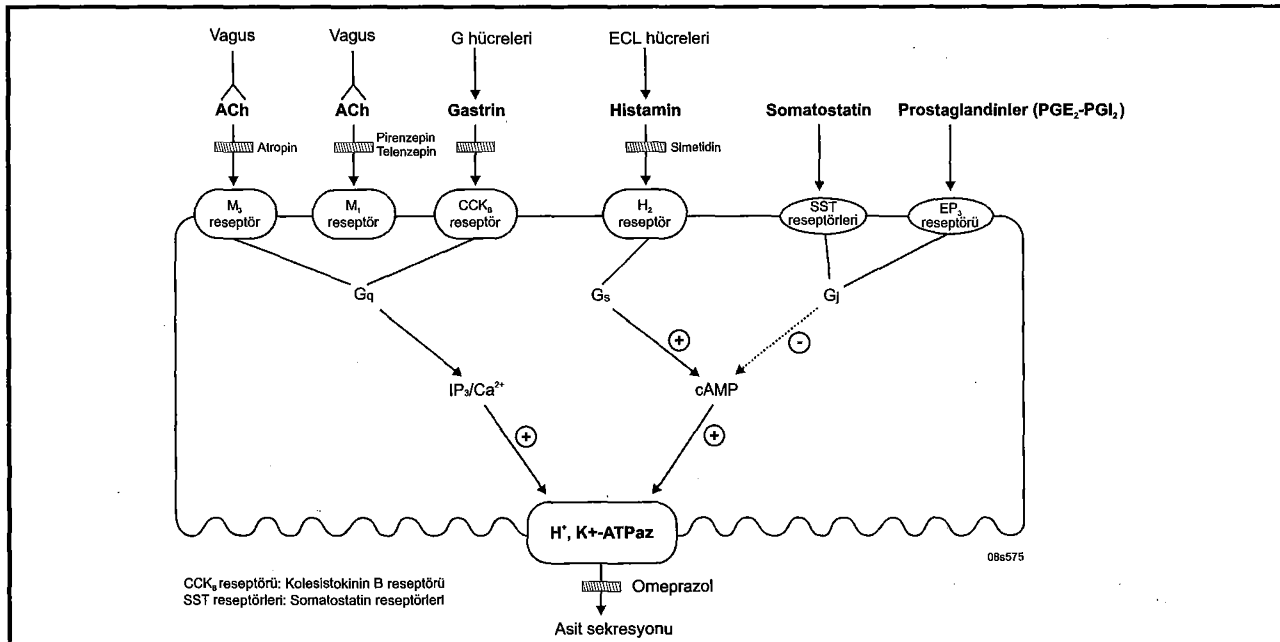
A) Alüminyum hidroksit **B)** Pantoprazol
C) Sodyum bikarbonat **D)** Famotidin
E) Bizmuth

Doğru cevap: C

Sodyum bikarbonat, absorbe edilebilen ve en kısa/hızlı etkili antiasit ilaçtır.

ANTİASİTLER

- Ortamdaki asidi nötralize ederler. Asit sekresyonunu etkilemezler.
- **Magnezyum** hidroksit ($Mg(OH)_2$)
  - o Diyareye neden olur. Diğerleri konstipasyon yapar. Kabızlığı olan hastalarda tercih edilir.
- **Alüminyum** hidroksit ($Al(OH)_3$)
  - o Böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanıldığında vücutta birikerek osteoporoz, ensefalopati ve proksimal miyopatiye neden olabilir.
- **Sodyum** bikarbonat ($NaCO_3$)
  - o Suda fazla çözünmesi nedeniyle etkisi hızlı başlayan, ancak kısa sürendir.



Gastrik asid sekresyonunun fizyolojisi ve farmakolojik regülasyonu

- **Kalsiyum** karbonat ($CaCO_3$)
  - o Nefrolitiazis ve fekal sertleşemeye neden olurlar.

3. Böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanıldığında vücutta birikerek osteoporoz, ensefalopati ve proksimal miyopatiye neden olan antiasit aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 2014 Orijinal)

A) Alüminyum hidroksit
B) Simetikon
C) Magnezyum hidroksit
D) Kalsiyum karbonat
E) Sodyum bikarbonat

Doğru cevap: A

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

I. Alüminyum hidroksit – Renal yetmezliği olanda osteoporoz ve proksimal miyopati
II. Magnezyum hidroksit – Konstipasyon
III. Kalsiyum karbonat – Süt alkali sendromu

Yukarıdaki antasit ilaç – yan etki eşleştirmelerinden hangisi doğrudur ? (Nisan 2014 BENZERİ)

A) I ve II
B) II ve III
C) Yalnız II
D) Yalnız III
E) I ve III

Doğru cevap: E

Antiasit ilaçların oluşturduğu yan etkilerle ilgili beklenen sorulardan birisi...

Antasit ilaçlar iki gruba ayrılır:

Sistemik Etkisi Olmayanlar	Sistemik Etkililer
• Alüminyum • Kalsiyum • Magnezyum	• Sodyum bikarbonat • Dihidroksialüminyum sodyum karbonat

Antiasit ilaçlar: Alüminyum, kalsiyum, magnezyum veya $NaHCO_3^-$ içerebilirler.

Alüminyum bileşikleri: Renal fonksiyonları normal hastalarda alüminyum sorun oluşturmazken, renal yetmezlikte alüminyum antiasitler osteoporoz, ensefalopati ve proksimal miyopatiye neden olurlar. Konstipasyona neden olur.

Kalsiyum bileşikleri: Renal yetmezlikte kalsiyum içeren antiasitler geçici bir hiperkalsemiye neden olurken yüksek oranda $NaHCO_3$ ve $CaCO_3$'ın süt ürünleriyle birlikte alınması alkaloz, hiperkalsemi ve renal yetmezlikle karakterize süt-alkali (milk-alkali) sendromuna neden olabilirler. Konstipasyon oluşturabilir.

Magnezyum bileşikleri: Antasit etkisine ek olarak laksatif olarak da kullanılır. Yüksek dozda diare oluşturabilir. Bu nedenle alüminyum ve kalsiyum bileşikleri ile birlikte kullanılır. Böbrek yetmezliği olan hastalarda hipermagnezemi ve buna bağlı SSS depresyonu oluşturabilir.

4. Proton pompa inhibitörlerinin yarılanma ömürlerinin kısa (0,5-2 saat) olmasına karşın etki sürelerinin daha uzun (24-48 saat) olmasının asıl nedeni aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 2016 Orijinal)

A) Zayıf baz niteliği taşımaları
B) Ön-ilaç yapısında olmaları
C) Pompanın irreversibl inaktivasyonu
D) Farmasötik şekilleri
E) İyon tuzağı fenomeni

Doğru cevap: C

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Proton pompa inhibitörlerinin genel özellikleri ile ilgili olarak aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır? (Nisan 2016 BENZERİ)

A) Ön-ilaçtırlar ve asit ortamda aktif formlarına dönüşürler.
B) Asit salıverilmesinin en güçlü inhibe eden ilaçlardır
C) Pompayı irreversibl inaktive etikleri için etki süreleri uzundur.
D) Gastrin salınımını azaltırlar.
E) B12 eksikliği yaratabilirler.

Doğru cevap: D

Gastrointestinal farmakolojinin önemli bir başlığı olan asid-peptik hastalıklar ve burada kullanılan proton pompa inhibitörlerinin etki mekanizması sorulmuştur.

Proton pompası inhibitörlerinin (ppi) genel bazı özelliklerine bakacak olursak:

Preperatlar: Omeprazol, Lansoprazol, Dekslansoprazol, Pantoprazol, Rabeprazol, Esomeprazol, Tenatoprazol

- Asit salıverilmesinin en güçlü inhibe eden ilaçlardır (her tip asid salıverilmesinde en güçlü blokaj).
- Ön-ilaçtırlar ve asit ortamda aktif formlarına dönüşürler.
- Midenin pariyetal hücrelerinde yerleşmiş olan H-K-ATPaz enzimini (proton pompası) irreversibl bloke ederler. Bu nedenle yeni pompa molekülleri sentezlenene kadar aktivasyon inhibe edilmiş olur. Bu da ilaçların etki sürelerinin uzun olmasına yol açar.
- Gastrin salınımını arttırırlar. Demir ve B12 eksikliği yaratabilirler.
- Sit-p450 (CYP) enzimlerini inhibe ederler.
- Gıdalar biyoyararlanımlarını azaltır.
- **Proton pompa inhibitörleride dahil olmak üzere mide de asit salınımını azaltan bir durum (vagotomi, H2 reseptör blokörü, atropin, pirenzepin...) refleks olarak gastrin salınımını artırır.**

5. Aşağıdaki ilaçlardan hangisi, mide asit salgısı üzerindeki selektif parasempatolitik etkisi nedeniyle peptik ülser tedavisinde kullanılır? (Eylül-88)

A) Simetidin
B) Metakolin
C) Pirenzepin
D) Ranitidin
E) Rezerpin

Doğru cevap: C

Gastrointestinal Sistem Farmakolojisi

Peptik ülser tedavisinde mide asit salgısını azaltma önemli bir tedavi seçeneğidir. Bunu sağlayan ilaçlar etki mekanizmasıyla bilinmelidir. Pirenzepin ve telenzepin parasempatolitik etkilidir ve muskarinik 1 reseptörlerini selektif olarak bloke ederek etki gösterirler.

Mide Asit Salgısını Azaltan İlaçlar

- **PGE1 analoğu:** Misoprostol
- **Antikolinerjikler:** Atropin
- **Muskarinik-1 reseptör antagonisti: Pirenzepin, Telenzepin**
- **Histamin H2 reseptör antagonisti:** Simetidin, Famotidin, Ranitidin, Nizatidin
- **Proton pompa inhibitörleri (En güçlü):** Omeprazol, Lansoprazol, Pantaprazol

Gastrik Mukoza Defans Mekanizmaları

✓ **Mukoza defans faktörleri:** Müsin, Prostoglandinler (I2, E1, E2), Nitrik oksit, Peptidler, Büyüme faktörleri, Oksijenizasyon, Mukoza kan akımı

✓ **Mukoza hasar faktörleri:** Asit, Pepsin

✓ Nonsteroid antiinflmatuar ilaçlar (NSAİİ) ve alkol bu iki koruyucu prostoglandinin sentezini engelledikleri gastrite neden olabilirler

✓ Bu nedenle NSAİİ'ye bağlı gastrit tedavisinde mizoprostol iyi bir seçenektir

6. Aşağıdaki eşleştirmelerden hangisi doğru değildir? (Eylül-2008)

A) Famotidin - Histamin H2 reseptörleri bloke eder.
B) Pantoprazol - Proton pompaları irreversibl inhibe eder.
C) Misoprostol - Gastrik mukozadan geçen kan akımını azaltır.
D) Misoprostol - Gastrik mukoza epitelinin rejeneratif kapasitesini arttırır.
E) Sukralfat - Ülser tabanında koruyucu bariyer oluşturur.

Doğru cevap: C

Misoprostol; prostoglandin E analoğudur. PGE'nin gastrik mukozada sitoprotektif etkisi vardır. Gastrik mukozadan geçen kan akımını arttırır.

PROSTOGLANDİN ANALOGLARI

- Prostoglandin $E_{1,2}$ ve prostoglandin I_2'nin gastrik mukoza üzerinde koruyucu etkisi vardır.
- **Etkileri:** Müsin stimülasyonu yaparlar. Bikarbonat sekresyonunu arttırırlar. Mukoza kan akımını hızlandırırlar. Aynı zamanda mide asit salgısını da azaltırlar.
- **PGE analoğu:** Misoprostol, Enprostil
  - o **Ön-ilaçtırlar:** Parietal hücrede aktive olur.
- **Özel endikasyon:** NSAİİ kullanımına bağlı gastrik ülser profilaksisidir.
  - o Çünkü NSAİİ'ler siklooksijenaz enzimini inhibe ederek prostoglandin sentezini engellerler.
- **Yan etkiler:** Sulu diyare, Poliüri, Uterin kontraktür, İnflamatuar bağırsak hastalığı ekzerbasyonu
  - o Bu nedenle gebelikte kontrendikedir.

7. Peptik ülserli ve hipertansiyonlu bir hastada aşağıdakilerden hangisi kullanılmaz? (Nisan-89)

A) Alüminyum hidroksit **B)** Sodyum karbenaksolon
C) Magnezyum sülfat **D)** Kalsiyum karbonat
E) Sodyum bikarbonat

Doğru cevap: B

Karbenoksolonun yan etkisi esas olarak aldosteron benzeri etkinlik göstermesine bağlıdır. Hipertansif krize yol açabilir. Diğerleri su ve tuz tutumuna neden olmayan antiasit türevleri olduğu için hipertansif hastada ciddi bir sıkıntı oluşturmayacaktır.

8. Aşağıdaki yan etkilerden hangisi karbenoksolonun kullanımını sınırlar? (Nisan-95)

A) Aldosteron benzeri etkiler **B)** Diüretik etkisi
C) Pahalı olması **D)** Konstipasyon
E) Bağımlılık yapması

Doğru cevap: A

Bir önceki sorunun açıklamasını inceleyiniz.

9. Zollinger Ellison sendromunda aşağıdaki ilaçlardan hangisi kullanılır? (Eylül-91)

A) Ranitidin **B)** Klorpromazin
C) Klorpropamid **D)** Kortizon
E) Sitalopram

Doğru cevap: A

Zollinger Ellison sendromu gastrinomaya bağlı aşırı gastrin üretimi sonuçta mide asit salgısında artışla beraberdir. Soru dolaylı yoldan mide asitini azaltan ilacı sorgulamaktadır. Ranitidin, Histamin H2 reseptörlerini bloke ederek mide de asit salgısını azaltır. Zollinger Ellison sendromunda gerekli olgularda mide cerrahi olarak çıkarılır veya vagotomi yapılabilir.

Klorpropamid; sülfonilüre grubu oral antidiyabetik ilaçtır.

Klorpromazin; fenotiyazin türevi antipsikotik ilaçtır.

Kortizon; steroid preperatıdır.

Sitalopram; SSRI grubu antidepresan ilaçtır.

10. Histamin H_2 reseptörü üzerine etki etmeyen peptik ülser ilacı aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan-95)

A) Nizatidin **B)** Simetidin
C) Ranitidin **D)** Omeprazol
E) Famotidin

Doğru cevap: D

Omeprazol bir proton pompa (H-K ATPaz) inhibitörüdür.

Histamin H_2 Reseptör Antagonistleri

- Simetidin
- Ranitidin
- Famotidin
- Nizatidin
- Roksatidin
- Lafutidin
- Niperotidin

11. Peptik ülser tedavisinde kullanılan ilaçlardan hangisi proton pompasını (H+ / K+ ATP az enzimini) bloke ederek etki eder? (Nisan-96)

A) Omeprazol B) Famotidin
C) Sukralfat D) Ranitidin
E) Misoprostol

Doğru cevap: A

Şıklardaki tek proton pompa inhbiitörü Omeprazoldür.

Famotidin ve ranitidin, histamin H2 reseptör blokörleridir.

Mizoprostol, PGE1 analogudur.

Sukralfat, mukoza koruyucu peptik ülser ilacıdır.

PROTON POMPA İNHİBİTÖRLERİ (PPI)

- Omeprazol
- Lansoprazol
- Dekslansoprazol
- Pantoprazol
- Rabeprazol
- Esomeprazol
- Tenatoprazol

PPI'ların Etki Mekanizması

- **Ön ilaç**tırlar: Oral yoldan alınıp absorbe edildikten sonra kan yolu ile mideye-parietal hücreye gelirler. Proton pompaların asidik kanaliküler ortamında aktive olurlar. Aktifleştikten sonra proton pompalara **kovalent** bağla **irreversibl** bağlanırlar.
- Ancak gastrik lümendeki asit, ilaçları degrade eder
  - o Bu nedenle jelatin kapsül içinde, enterik kaplı tablerler halinde veya sodyum bikarbonat içeren kapsüller ile uygulanırlar.
- H^+/K^+ ATPaz'a bağlanırlar: Kovalent (İrreversibl etki) bağ ile
  - o Bu nedenle etki süreleri yarı ömürlerinden daha uzundur.
  - o Bu nedenle mide asit salınımının tekrar ortaya çıkabilmesi için yeni pompa sentezi gerekir.
- Asit salgısını en güçlü inhibe eden ilaçlardır (Hem açlık hem de tokluktaki asit inhibe edilir).
  - o Çünkü asit salınımının son basamağını inhibe ederler.

12. Mide asit sekresyonunu azaltan aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan-97)

A) Histamin B) Asetilkolin
C) Gastrin D) Betazol
E) Prostoglandin E_1

Doğru cevap: E

PGE ve PGI mide asit sekresyonunu azaltır.

Histamin, asetilkolin, gastrin ve betazol (histamin2 reseptör agonisti) ve asit sekresyonunu artırır.

Prostoglandin Analoğu Peptik Ülser İlaçları

- Protoglandin $E_{1,2}$ ve prostoglandin I_2'nin gastrik mukoza üzerinde koruyucu etksi vardır
- **Etkileri:** Müsin stimülasyonu yaparlar. Bikarbonat sekresyonunu arttırırlar. Mukoza kan akımını hızlandırırlar. Aynı zamanda mide asit salgısını da azaltırlar.
- **PGE analoğu:** Misoprostol, Enprostil
  - o **Ön-ilaçtırlar:** Parietal hücrede aktive olur
- Özel endikasyon: NSAİİ kullanımına bağlı gastrik ülser profilaksisidir
  - o Çünkü NSAİİ'ler siklooksijenaz enzimini inhibe ederek prostoglandin sentezini engellerler
- **Yan etkiler:** Sulu diyare, Poliüri, Uterin kontraktür, İnflamatuar bağırsak hastalığı ekzerbasyonu
  - o Bu nedenle gebelikte kontrendikedir

13. Aşağıdakilerden hangisi mide asit salgısını <u>azaltmaz</u>? (Eylül-98)

A) Omeprazol B) Antikolinerjikler
C) Antihistaminikler D) Sükralfat
E) Prostaglandin analoğu

Doğru cevap: D

Antiasitler ve fiziksel koruyucu bariyer oluşturan ilaçlar (sükralfat); mide asit sekresyonunu inhibe etmez.

Fiziksel Koruyucu Bariyer Oluşturan Peptik Ülser İlaçları

- Sukralfat (**Sucrose sulfate** and alliminium hidroxide complex), Bizmuth
  - o Asit ortamda alliminium ayrılır ve güçlü negatif hale gelir. Pozitif yüklü transsüda proteinlerine bağlanarak visköz yapı haline gelir ve ülser tabanına yapışır.
  - o Bizmuth'un bakterisid etkisi de vardır.
- Asit salınımını etkilemezler, prostoglandin sentezini arttırırlar.
- Gastrik pH'yı arttırmadıkları için nazokomiyal pnömoni riskini arttırmazlar.
- Asit ortamda aktive olduğu için preprandiyal alınmalıdır.
- **En sık yan etkileri:** Konstipasyon > Bezoar gelişimidir.

Gastrointestinal Sistem Farmakolojisi

- Alüminyum içerir: Özellikle renal yetmezliği olan hastalarda alüminyum içeren antiasitler ile kombine edilmemelidir

14. Peptik ülser tedavisinde kullanılan aşağıdaki ilaçlardan hangisi mide asit salgısını inhibe etmez? (Eylül 2006)

A) Antikolinerjikler
B) Antiasitler
C) H2 reseptör blokörleri
D) Prostaglandinler
E) Proton pompası inhibitörleri

Doğru cevap: B

Detaylı açıklama için bir önceki sorunun açıklamasını inceleyiniz.

15. Alüminyum içeren antiasitler ile birlikte kullanıldığında etkisi azalmayan antibiyotik hangisidir? (Eylül 2000)

A) Fluorokinolonlar
B) İzoniazid
C) Ketokonazol
D) Tetrasiklin
E) Trimetoprim sülfametaksazol

Doğru cevap: E

Antiasitler bazı ilaçlarla gastrointestinal sistem lümeninde şelat oluşturarak bu ilaçların emilimini engelleyerek etkilerinin azalmasına neden olabilir.

Antiasitlerin Absorbsiyonunu Azalttığı İlaçlar

- Flurokinolonlar
- Tetrasiklinler
- İzoniazid
- Ketokanazol

16. Aşağıdaki ilaçlardan hangisi hem açlık hem de yemek ile uyarılan mide asit salgısını baskılar? (Nisan 2009)

A) Bizmuth
B) Magnezyum hidroksit
C) Kolloidal bizmut bileşikleri
D) Sükralfat
E) Lansoprazol

Doğru cevap: E

Mide asit salımının üç önemli yolu vardır: Muskarinik, histamin, gastrin. PPİ'leri son basamağa etki ettiği için her üç yolu da bloke ederler. En güçlü ilaç grubudurlar. Her türlü asit salınımını baskılarlar.

Bu nedenle PPİ'leri hem stimüle hem de açlıktaki asit salımını bloke ederler. Lansoprazol bir proton pompa inhibitörüdür ve sorunun cevabıdır.

17. Hem antiasit hem de laksatif etkisi olan ilaç; aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan-89)

A) Alüminyum hidroksit
B) Magnezyum sülfat
C) Sodyum bikarbonat
D) Kalsiyum bikarbonat
E) Sodyum karbenksolon

Doğru cevap: B

Magnezyum bileşikleri antasit etkileri yanında laksatif etki de yaparlar. Genellikle tek başlarına değil alüminyum ve/veya kalsiyum bileşikleri ile birlikte kullanılırlar.

ANTİASİTLER

- **Magnezyum** hidroksit ($Mg(OH)_2$)
  - o Diyareye neden olur. Diğerleri konstipasyon yapar. Kabızlığı olan hastalarda tercih edilir.
- **Alüminyum** hidroksit ($Al(OH)_3$)
  - o Böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanıldığında vücutta birikerek osteoporoz, ensefalopati ve proksimal miyopatiye neden olabilir.
- **Sodyum** bikarbonat ($NaCO_3$)
  - o Suda fazla çözünmesi nedeniyle etkisi hızlı başlayan, ancak kısa sürendir.
- **Kalsiyum** karbonat ($CaCO_3$)
  - o Nefrolitiazis ve fekal sertleşemeye neden olurlar.

18. Anyotik deterjan özelliğiyle feçesin yüzey gerilimini azaltan, feçes kitlesine bağırsak suyu ve yağların nüfuz etmesini sağlayarak dışkıyı yumuşatan laksatif aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül 2015 Orijinal)

A) Magnezyum sitrat
B) Doküzat sodyum
C) Metil selüloz
D) Bisakodil
E) Senna

Doğru cevap: B

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Surfaktan etki ile dışkıyı yumatan ve dışkılamayı kolaylaştıran laksatif aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül 2015 BENZERİ)

A) Magnezyum sitrat
B) Dokuzat sodyum
C) Lubiproston
D) Bisakodil
E) Vazelin

Doğru cevap: B

Soruda sulfaktan etkili (yumuşatıcı) laksatif ilacın seçilmesi beklenmektedir. Bu gruptaki ilaçlarda beklenen soru etki mekanizmasıdır.

Yumuşatıcı laksatifler ikiye ayrılır: Lubrikanlar, Nemlendirici ilaçlar.

Sıvı vazelin ve gliserin lubrikan, **dokuzat sodyum, dokuzat potasyum, dokuzat kalsiyum ve poloksalkol** ise nemlendirici olan yumuşatıcı laksatiflerdir. Bu nedenle sorunun cevabı "B" seçeneğidir.

Magnezyum sitrat osmotik etkili laksatifdir.

Metilselüloz, kitle oluşturucu laksatiftir, aynı zamanda antidiyareik etkisi de vardır.

Bisakodil ve senna stimülan laksatiflerdir.

"Laksatifler (Katartikler)" başlıklı tabloya bakınız.

Laksatifler (Katartikler)			
Kitle oluşturanlar	Sulfaktanlar	Osmotikler	Stimülanlar
Psyllium, kepek, agar, Metilselüloz Polikarbofil	Dokuzat bileşikleri Mineral yağı Poloksamer Lubrikantlar Vazelin Gliserin	Sodyum fosfat Magnezyum sülfat/sitrat Polietilen glikol Laktuloz Sorbitol	Bisakodil (Bekunis®) Antrakinonlar (Senna, Aloe, Cascara) Hint yağı Fenolaftaleyn

* Kitle oluşturanların (metilselüloz) hem laksatif hem de antidiyaretik etkisi vardır. Bağımlılık yapma riski en düşük olanlardır.
* Surfaktan etkili olanlar (dokuzat); anyonik deterjan etkileri ile yüzey gerilimini azaltıp, bağırsak suylarının nüfuz etmesini sağlayarak feçesi yumuşatır. Yağda eriyen vitaminlerin (ADEK) absobsiyonunu azaltırlar.
* Etkisi enhızlı ortaya çıkan osmotik etkili olanlardır.
* Stimülan etkili olanlar; uterin kontraktüre neden olabildiği için gebelerde kontrendikedir.

19.Bağırsak motilite bozukluğu olan hastalarda hem laksatif hem de antidiyareik olarak kullanılabilen ilaç kullanılabilen ilaç aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 2015 Orijinal)

A) Metilselüloz
B) Loperamid
C) Bisakodil
D) Mannitol
E) Bizmut

Doğru cevap: A

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Aşağıdaki ilaç ve özellik eşleştirmelerinden hangisi doğrudur? (Nisan 2015 BENZERİ)

A) Metilselüloz - Laksatif ve antidiyaretik etki
B) Loperamid - Diyaretik etki
C) Bisakodil - Antiemetik etki
D) Dronabinol - Anorektik etki
E) Metokloropramid - Psikotik etki

Doğru cevap: A

Soruda hem laksatif hem de antidiyareik olarak kullanılabilecek bir ajan sorgulanmaktadır. Bu anlamda dolaylı bir etki mekanizması sorusudur.

Metilselüloz aslında hacim oluşturan laksatifler grubunda yer alır. Selülozik içerikler su tutarak şişerler ve kitle etkisi oluştururlar. Böylece barsak çeperini uyararak gaytanın çıkışını kolaylaştırır. Diğer yandan, "su gibi diyare (water-like diarrhea)" olarak da adlandırılan tabloda ise, gaytaya şekil vererek kolon duvarına basınç oluşturmaya katkıda bulunduğundan antidiyareik olarak da etki oluşturmaktadır.

Loperamid, periferik mü reseptörleri üzerinden etkili opioid agonist antidiyareik ilaçtır. Laksatif özelliği yoktur.

Bisakodil, stimülan laksatifler grubunda yer alır. Barsak hareketlerini indükler. Antidiyareik özelliği yoktur.

Mannitol, osmotik etkili laksatiftir. GİS'den absorbe edilmeyen mannitol beraberinde su tutarak laksatif-purgatif etki oluşturur. Antidiyareik özelliği yoktur.

Bizmut subsalisilat, salisilat içeriği ile intestinal prostaglandinleri ve klorid sekresyonunu inhibe ederek dışkının akışkanlığını ve dışkılama sıklığını azaltır. Antidiyareik olup laksatif özelliği yoktur.

Dronabiol: Kannabinoid CB1 reseptörlerini uyaran antiemetik ilaçdır.

Metoklopramid: Antiemetik ve prokinetik etkilidir. D2 reseptörlerini bloke ettiği için psikotik etki oluşturmaz.

20. Kitle oluşturarak laksatif etki gösteren ilaç aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan-95)

A) Aloe
B) Senna
C) Metilselüloz
D) Gliserin
E) Kaskara sagrada

Doğru cevap: C

Metil selüloz selülozdan elde edilen yarı sentetik ilaçtır ve kitle oluşturan laksatifdir. Kitle oluşturan laksatifler mide bağırsak kanalında sindirilmeyen ve absorbe olmayan bitkisel kaynaklı heterojen polisakkaridlerdir.

Gliserin; yumuşatıcı, aloe, senna ve kaskara ise stimülan etkili laksatifdir.

Kitle Oluşturan Laksatifler

- Metilselüloz
- Agar
- Kepek
- Psillium tohumları

21. Diyaretik olarak kullanılan bir antrokinon türevi olan glikozid aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan-90)

A) Dokuzatlar
B) Kaskara sagrada
C) Bisakodil
D) Hint yağı
E) Magnezyum tuzları

Doğru cevap: B

Antrokinon türevleri (aloe, senna, cascara) stimülan laksatifdir.

Dokuzatlar ve magnezyum tuzları; yumuşatıcı laksatifdir.

Hint yağı ve bisakodil ise antrokinon türevi olmayan stimülan etkili laksatifdir.

22. **Aşağıdakilerden hangisi purgatiflerin ortak etkisidir?** (Eylül-98)

A) Na+-K+ ATPaz inhibisyonu
B) Adenilat siklaz aktivasyonu
C) Bağırsak mukozası tahribatı
D) Kitle oluşturma
E) Bağırsak lümeninde net su artışı

Doğru cevap: E

Feçesi yumuşatan ilaçlara laksatif; sulandırıp atılmasını kolaylaştıran ilaçlara purgatif denir.

23. **Dışkıda su miktarını etkilemeyen laksatif aşağıdakilerden hangisidir?** (Eylül 2003)

A) Metoklopramid
B) Magnezyum
C) Difenilmetanlar
D) Antrokinonlar
E) Laktuloz

Doğru cevap: A

Metoklopramid prokinetik etkiye sahiptir. Dışkıda ki su miktarını etkilemez.

Antiemetik & Prokinetik Etkili İlaçlar Dopamin D_2 Reseptör Antagonistleri

- **Metoklopramid**
  - **Santrale geçebilir:** Bu nedenle ekstrapiramidal yan etkiye neden olabilir.
  - Dışkının su içeriğini arttırmadan prokinetik etki oluşturur.
  - Heteroreseptör olan D_2 blokajı ile asetilkolin sekresyonunu arttırarak, indirekt bir şekilde muskarinik aktiviteyi de arttırır.
  - Mide boşalmasını hızlandırdığı için diyabete bağlı gastroparezi tedavisinde kullanılabilir (Motilin reseptör aktivatörü eritromisin gibi)
- **Domperidon**
  - **Santrale geçmez:** Ekstrapiramidal yan etkiye neden olma olasılığı düşüktür.

Serotonin 5-HT_3 antagonisti & Serotonin 5-HT_4 agonisti

- **Metoklopramid**

24. **Aşağıdakilerden hangisi antiemetik ve prokinetik etkinliği nedeniyle diyabetik gastroparezide kullanılır?** (Nisan 2008)

A) Metoklopramid
B) Skopolamin
C) Difenhidramin
D) Sükralfat
E) Dimenhidrinat

Doğru cevap: A

Detaylı bilgi için bir önceki sorunun açıklamasını inceleyiniz.

25. **Aşağıdaki ilaçlardan hangisi benzimidazol türevi antidopaminerjik prokinetik ilaçtır?** (Nisan 2004)

A) Betanekol
B) Neostigmin
C) Metoklopramid
D) Eritromisin
E) Domperidon

Doğru cevap: E

Antidopaminerjik etkili ilaçlar; metoklopramid ve domperidon'dur. Benzimidazol türevi olan domperidon'dur.

PROKİNETİK ETKİLİ İLAÇLAR

- **Serotonin 5-HT_4 Agonistleri**
  - **Günümüzde klinik kullanımda olmayanlar:** Sisaprid, Tegaserod, Renzaprin
  - **Halen kullanılanlar:** Prucaloprid (uzun QT'ye neden olmaz).
- **Motilin Reseptör Agonistleri**
  - Makrolidler (Eritromisin..)
- **Periferik Mü reseptör antagonistleri**
  - Alvimopan, Metilnaltrekson
- **Tip 2 klor kanalı aktivatörleri**
  - Lubiproston
- **Kolesistokinin CCK-A reseptör aktivatörü**
  - Loksiglumid, Deksloksiglumid
- **Guanilil siklaz-C reseptör aktivatörü**
  - Linaklotid
- **Asetilkolin sentez stimülatörü**
  - Dekspantenol

Peristaltizmi Etkileyen Reseptörler

- **Hızlandıranlar**
  - Serotonin 5-HT_4 reseptörü
  - Muskarinik reseptörler
  - Motilin reseptörleri (Özellikle ince bağırsaklarda bulunur)
- **Yavaşlatanlar**
  - Dopamin D_2 reseptörü
  - Mü

26. **Bağırsak epitelindeki klorür kanallarını aktive ederek etki gösteren ve konstipasyonla seyreden irritabl bağırsak sendromu tedavisinde kullanılan ilaç aşağıdakilerden hangisidir?** (Nisan 2014 Orijinal)

A) Bisakodil
B) Fenolftalein
C) Prukaloprid
D) Hint yağı
E) Lubiproston

Doğru cevap: E

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Gastrointestinal sistemde klor kanallarını aktive ederek bağırsak hareketlerini artıran ilaç; aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 2014 BENZERİ)

A) Metoklopramid
B) Difenoksilat
C) Tegaserod
D) Hint yağı
E) Lubipraston

Doğru cevap: E

Gastrointestinal Sistem Farmakolojisi

Yeni ilaçlar Farmakolojide her zaman soru değeri taşır. Bunun güzel örneği Lubiproston'dur.

Lubiprostone, prostanoik asit türevidir ve barsaktaki klor kanallarının açılmasını uyararak etki gösterir. Kronik konstipasyonun tedavisinde kullanılabilir.

Bisakodil: Stimülan laksatiftir.

Fenolftalein: Stimülan laksatifler grubundandır. Ancak karsinojenik etkisi nedeni ile piyasadan çekilmiştir.

Prukaloprid: Gastrointestinal prokinetik aktivitelere sahip bir dihidrobenzofurankarboksamiddir. Prukaloprid, prokinetik etkili, yüksek afiniteli serotonin (5-HT4) reseptör agonistidir.Laksatiflerin yeterince işe yaramadığı kronik kabızlık için önerilmiştir. Tegaserod da 5HT4 agonisti prokinetik ilaçdır.

Hint yağı: Stimülan laksatifdir.

Difenoksilat ve loperamid, periferik mü reseptörleri üzerinden etkili opioid agonist antidiyareik ilaçtır. Laksatif özelliği yoktur.

Metoklopramid: Antiemetik ve prokinetik etkilidir. D2, 5HT3 reseptörlerin bloke eder, 5HT4 reseptörlerini uyarır.

27. **Aşağıdakilerden hangisi antidiyareik olarak kullanılan ilaçlardan biridir?** (Nisan 2007)

A) Loperamid
B) Laktuloz
C) Domperidon
D) Granisetron
E) Bisakodil

Doğru cevap: A

Opiyatlar gastrointestinal sistemi inhibe ederek konstipasyona neden olabilir. Bu etkilerine karşı tolerans gelişmez. Opioid kullanımına bağlı gelişen diyarelerde tercih edilen ilaçlar; difenokslat ve loperamid'dir.

Diyare Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

- **Opioid türevleri:** Loperamid, Difenoksilat
  - o Atropin ile aynı amaç için kombine edilebilirler: Atropin+Loperamid
- **Somatostatin analoğu olan:** Oktreotid, Lantreotid
- **Safra tuzu bağlayan reçineler:** Kolestiramin, Kolestipol, Kolesevelam
- **Opiyat yoksunluk sendromunda gelişen diyarede:** Klonidin kullanılabilir
- Kistik fibrozis transmembran regülatör (CTFR) kanal inhibitörü: Klofelemer (Antivirallere bağlı gelişen diyare tedavisinde tercih edilir)

28. **Kemoreseptör trigger bölgenin uyarılması ile oluşan bulantı ve kusmayı engellemede kullanılabilecek antiemetik aşağıdakilerden hangisidir?** (Eylül-93)

A) Fenotiazin
B) Barbitürat
C) Sitalopram
D) Amfetamin
E) Kokain

Doğru cevap: A

Fenotiyazinler; psikoz tedavisinde kullanılır. KTZ (kemo trigger zon)'deki dopamin D2 reseptörlerini de bloke edebildikleri için; güçlü antimetik etkileri de vardır.

ANTİEMETİK ETKİLİ İLAÇLAR

- **Serotonin 5-HT$_3$ Reseptör Antagonistleri**
  - o Hareket hastalığı tedavisinde etki değillerdir.
  - o Kısa etkili olan, zayıf 5-HT$_4$ antagonist etkisi olan: Ondansetron
  - o Uzun etkili olan, reseptör selektivitesi en fazla olan: Palonosetron
  - o **Uzun QT'ye neden olabilen:** Dolasetron
  - o **Diğerleri:** Tropisetron, Ramosetron, Granisetron (Kytril®)'dur.
- **Nörokinin NK$_1$ Reseptör ntagonistleri** (Substance P reseptör ntagonistleri)
  - o Aprepitant ral)aprepitant (IV) (Ön ilaçtır, aktif metaboliti olan aprepitanta dönüşür)
  - o Rolapitant (Oral)
- **Histamin H$_1$ Reseptör Antagonistleri**
  - o Prometazin, Siklizin, Dimenhidrinat, Difenhidramin, Hidroksilizin
  - o Vestibüler kökenli bulantı (Hareket hastalığı) tedavisinde de etkilidirler.
- **Antipsikotikler** (Aynı zamanda antihistaminik etkileri de vardır)
  - o Özellikle antidopaminerjik etkisi olan tipik antipsikotikler kullanılır.
  - o Droperidol, Haloperidol, Flufenazin, Klorpromazin, Perfenazin, Proklorfenazin
- **Kannabinoid (esrar) CB$_1$ Reseptör Agonistleri**
  - o Dronabinol, Nabilon
  - o **Aynı zamanda iştahı da arttırırlar:** Bu nedenle AIDS'li hastalarda ve anorekside de kullanılırlar.
- **Muskarinik Reseptör Antagonistleri**
  - o Skopolamin, Hiyosin
  - o Özellikle vestibüler kökenli bulantı (Hareket hastalığı) tedavisinde etkilidirler.
  - o Metoklopramid; kolinerjik nöronlar üzerindeki inhibitör heteroreseptör olabilen D$_2$'yi bloke ederek asetilkolin sekresyon artışına ve bu şekilde dolaylı muskarinik reseptör aktivitesinin artmasına neden olabilir.
- **Steroidler**
  - o Betametazon, Deksametazon
  - o Özellikle antineoplastiklere bağlı gelişen bulantı tedavisinde faydalıdırlar.
  - o Peritümöral inflamasyonu ve prostoglantin sentezini azaltırlar.

- **Benzodiazepinler**
  - o Lorazepam, Alprazolam, Diazepam
  - o GABA-A reseptörünü allosterik aktivatörüdürler.
  - o Antiemetik etkileri zayıftır. Ancak sedatif, amnezik ve anksiyolitik etkileri ile bulantıyı kontrol etmeye yardımcı olabilirler.
- **Fosfatlı Karbonhidrat Solüsyonları**
  - o Glukoz/Fruktoz+Fosforik asit

29.Antiemetik ilaçlarla ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır? (Eylül 2014 Orijinal)

A) Ondansetron, kemoterapiden önce verildiğinde ilk 24 saat içindeki bulantı ve kusmanın önlenmesinde yararlıdır.
B) Deksametazon kemoterapiye bağlı bulantı ve kusmanın önlenmesinde yararsızdır.
C) Granisetron, postoperatif bulantı ve kusmanın önlenmesinde yararlıdır.
D) Skopolamin, taşıt tutmasına bağlı bulantı ve kusmanın önlenmesinde yararlıdır
E) Metoklopramid, uzun süre veya yüksek dozda kullanıldığında hareket bozukluklarına neden olabilir.

Doğru cevap: B

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Kemoreseptör trigger zonu hedefleyen aşağıdaki ilaçlarla ilgili şıklardan hangisi yanlıştır? (Eylül 2014 BENZERİ)

A) Metoklopramid; 5-HT3 ve 5HT4 reseptörlerinin antagonistidir.
B) Granisetron; 5-HT3 reseptörlerinin blokörüdür.
C) Metoklopramid'in uzun süreli kullanımlarında galaktore oluşabilir.
D) Deksametazon'un ondansetron ile kombinasyonu, kemoterapi alan hastalarda antiemetik olarak faydalıdır
E) Hareket hastalığının tedavisinde kullanılan skopolamin, antikolinerjik bir maddedir.

Doğru cevap: A

Kemoterapiye bağlı bulantı-kusma tedavisinde genelikle ondansetron ve deksametazon kombine edilir.

Skopolamin (hyosin): Hareket hastalığında kullanılan antimuskarinik ilaçdır.

Ondansetron ve granisetron: Serotonin 5-HT3 antagonistleridir. Deksametazon ile kombinasyonları yapılabilir. Bu kombinasyon etkiyi daha da arttırır. Steroidler antiemetik etkinliği nedeniyle kullanılan ve diğer antiemetik ilaçların etkinliğini daha da arttıran ilaçlardandır. Steroidler; dolaylı bir şekilde bulantı-kusma merkezinde bulunan kemoreseptörlerin uyarılmasını engeller.

Metoklopramid: $5HT_4$ reseptör agonisti ve $5HT_3$ reseptör blokörüdür. Mide boşalmasını hızlandırır. Dopamin 2 reseptörlerini santral sinir sistemin'de baskılayarak ekstrapiramidal yan etkiler ve prolaktin artışı oluşturur. Buna bağlı olarak hareket bozuklukları ve galaktore, amenore, infertilitei libido azlığı oluşturabilirler. Gastrointestinal sistemde dopamin 2 reseptörlerini baskılayarak asetilkolin sekresyonunu ve kolinerjik duyarlılığı arttırır.

30.Antiemetik etkinliği olan aprepitant aşağıdakilerden hangisini bloke eder? (Eylül 2014 Orijinal)

A) Dopamin D_2 **B)** Serotonin 5-HT_4
C) Nörokinin NK_1 **D)** Histamin H_1
E) Kolinerjik

Doğru cevap: C

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Aprepitant ve foseprepitant gibi ilaçların antiemetik etkisi; aşağıdaki reseptörlerden hangisinin blokajına bağlı gelişir? (Eylül 2014 BENZERİ)

A) Dopamin D_2 B) Serotonin 5-HT_3
C) Nörokinin NK_1 D) Histamin H_2
E) Kolinerjik M_4

Doğru cevap: C

Bulantı-kusma merkezinde değişik reseptörler ve bunlar üzerinden etki gösteren değişik ilaçlar vardır. Aprepitant ve fosaprepitant Substance P'nin nörokinin NK1 reseptör antagonistleridir.

"Antiemetik ilaçlar" başlıklı tabloya bakınız.

31.Aşağıdakilerden hangisi antiemetik ilaçların etkilerine aracılık eden reseptörlerden biri değildir? (Eylül 2013 Orijinal)

A) Histamin H_1 **B)** Muskarinik M_1
C) P maddesi NK_1 **D)** Dopamin D_1
E) Seratonin 5-HT_3

Doğru cevap: D

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Aşağıdaki durumların hangisinde antiemetik etki oluşmaz? (Eylül 2013 BENZERİ)

A) Dronabinol, tarafından kannabinoid CB1 reseptörünün uyarılması
B) Sisaprid tarafından serotonin 5HT4 reseptörünün uyarılması
C) Droperidol tarafından dopamin D2 reseptörünün blokajı
D) Doksilaminin tarafından histamin H1 reseptörünün blokajı
E) Aprepitantın tarafından nörokinin NK1 reseptörünün blokajı

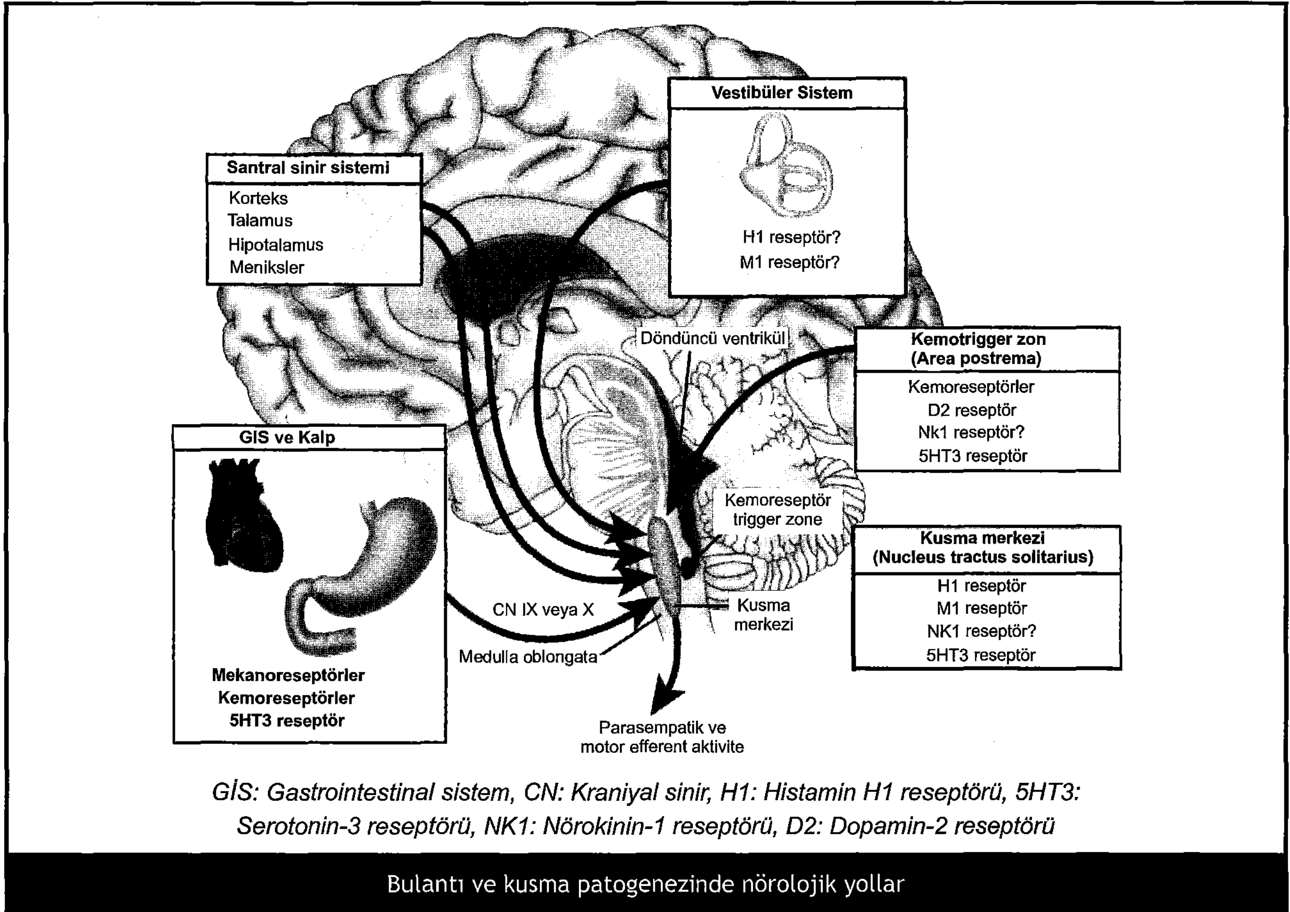
Doğru cevap: B

KTZ'da D1 değil D2 reseptörü vardır ve bazı ilaçlar bu D2 reseptörünü bloke ederek antiemetic etki oluşturur.

Kemoreseptör triger zonda; 5-HT3 serotonin, D2 dopamin, muskarinik M1, histamin H1 ve NK1, kannabinoid CB1 reseptörleri bulunur. Bu reseptörlerden kannabinoid CB1 reseptörünün haricindekilerin uyarılması bulantı kusmaya neden olur. Kannabinoid CB1 reseptörünün uyarılması ise antiemetik etki oluşturur.

Sisaprid tarafından serotonin 5HT4 reseptörünün uyarılması antiemetik değil prokinetik etki oluşturur.

"Bulantı ve kusma patogenezinde nörolojik yollar" başlıklı şekile bakınız.



GİS: Gastrointestinal sistem, CN: Kraniyal sinir, H1: Histamin H1 reseptörü, 5HT3: Serotonin-3 reseptörü, NK1: Nörokinin-1 reseptörü, D2: Dopamin-2 reseptörü

Bulantı ve kusma patogenezinde nörolojik yollar

32. Aşağıdakilerden hangisi antiemetik ilaçların etki mekanizmalarıyla ilişkili <u>değildir</u>? (Nisan 2017 Orijinal)

A) Serotonin 5-HT3 reseptörlerinin bloke edilmesi
B) Nörokinin NK1 reseptörlerinin bloke edilmesi
C) Histamin H1 reseptörlerinin bloke edilmesi
D) Kanabinoid CB1 reseptörlerinin uyarılması
E) Dopamin D2 reseptörlerinin uyarılması

Doğru cevap: E

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Taşıt tutması tedavisinde kullanılan skopolaminin antiemetik etkisi aşağıdaki şıklardan hangisinde doğru verilmiştir?** (Nisan 2017 BENZERİ)
>
> A) Serotonin 5-HT2 reseptörlerinin bloke edilmesi
> B) Nörokinin NK1 reseptörlerinin uyarılması
> C) Histamin H1 reseptörlerinin uyarılması
> D) Kanabinoid CB1 reseptörlerinin antagonizması
> E) Muskarinik reseptörlerin antagonizması
>
> ***Doğru cevap: E***

Farklı reseptörler üzerinden etkili olan çok sayıda antiemetik ilaç vardır. Bu nedenle de TUS için iyi bir soru kaynağıdır ve daha önce de benzer şekilde birçok kez sorulmuştur.

Dopamin D2 reseptörünün uyarılması değil, bloke edilmesi antiemetik etki oluşturur.

Serotonin 5-HT3, Substance P NK1, Histamin H1, Asetilkolin M1 reseptörlerinin antagonize edilmesi, Kannabinoid CB1 reseptörlerinin uyarılması antiemetik etki oluşturur.

Taşıt tutması tedavisinde kullanılan skopolamin (hyosin) muskarinik reseptörlerin antagonizması sonucu etki antiemetik oluşturur.

33. Aşağıdakilerden hangisi iştahı arttıran, bulantı kusmayı kesen kannabinoid türevi ilaçtır? (Nisan 2013)

A) Deksametazon **B)** Ondansetron
C) Metoklopramid **D)** Prometazin
E) Dronabinol

Doğru cevap: E

Dronabinol ve nabilon; kannabinoid türevi ilaçlardır. Özellikle kemoterapiye bağlı bulantı-kusmanın tedavisinde ve HIV'e bağlı kaşeksi tedavisinde tercih edilirler.

34. Serotonin 5-HT$_3$ reseptörlerini bloke ederek; antiemetik etki gösteren ilaç aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül-94, Eylül 99, Eylül 2001)

A) Dronabinol **B)** Hidroksizin
C) Domperidon **D)** Ondansetron
E) Difenhidramin

Doğru cevap: D

Antiemetik ilaçlar	
5-HT-3 Reseptör Antagonistleri	Ondansetron, granisetron, tropisetron, dolasetron, polanosetron, ramosetron
Antipsikotik İlaçlar ve Türevleri (Dopamin 2 Reseptör Antagonistleri)	Proklorperazin, klorpromazin, flufenazin, droperidol,haloperidol, trimetobenzamid, perfenazin
Dopamin 2 Reseptör Antagonistleri	Domperidon, metoklopramid
Steroid preperatları	Deksametazon
Nörokinin-1 reseptör antagonisti	Aprebitant (Oral) / Fosaprebitant (iv)
Kanabinoidler (CB-1 reseptör agonistleri)	Nabilon, dronabinol **(aynı zamanda HIV'li hastalardaki anoreksi tedavisinde de kullanılırlar)**
**Antihistaminikler (H1 reseptör antagonizması)	Dimenhidrinat, difenhidramin, meklizin, siklizin, hidroksizin Prometazin **(D2 reseptör blokajı, daha güçlü)**
**Antikolinerjik İlaçlar (muskarinik reseptör antagonizması)	Skopolamin
Benzodiazepinler	Lorazepam, oksazepam
**: Vestibüler sistemi etkiledikleri için aynı zamanda hareket hastalığı tedavisinde de kullanılırlar.	

Ondansetron; serotonin 5-HT_3 blokörüdür.

"Antiemetik ilaçlar" başlıklı tabloya bakınız.

35. Aşağıdakilerden hangisi postoperatif emezis tedavisinde etkili olan histamin H_1 reseptör inhibitörlerinden biridir? (Nisan 2009)

A) Metoklopramid
B) Prometazin
C) Dronabinol
D) Ondansetron
E) Simetikon

Doğru cevap: B

Prometazin; hem antihistaminik hem de antidopaminerjik etki ile bulantı kusmayı inhibe eder.

36. Tip-2 diyabeti olan 60 yaşındaki erkek hastanın sindirim sistemi ile ilgili yakınmalarının otonomik nöropatiye bağlı gastroparezi nedeniyle olduğu saptanıyor.

Bu hastanın tedavisinde aşağıdaki ilaçlardan hangisinin kullanılması <u>en uygundur</u>? (Eylül 2016 Orijinal)

A) Ondansetron
B) Omeprazol
C) Metoklopramid
D) Loperamid
E) Mizoprostol

Doğru cevap: C

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Aşağıdaki ilaçlardan hangisi prokinetik etkiler oluşturur ve kullanımı sırasında parkinson tablosu oluşabilir? (Eylül 2016 BENZERİ)

A) Tropisetron
B) Lansoprazol
C) Metoklopramid
D) Difenoksilat
E) Prostasiklin

Doğru cevap: C

Bir olgu içerisinde, diyabetik nöropatiye bağlı gelişen gastroparezide kullanılan ilaç sorulmuştur. Diyabetik gastroparezide yavaşlamış olan mide boşalmasını artıracak bir ilac gereksinimi olduğundan seçeneklerde özellikle üst gastrointestinal motiliteyi artıran prokinetik bir ilaç aranmalıdır. Bu mantıkla baktığımızda aynı soru, damping sendromu yaşayan gastrektomili bir hasta ya da reflü olgusu içinde de sorulabilirdi.

Prokinetik ilaçlar alt özefagus sfinkter basıncını artırırlar; mide boşalmasını kolaylaştırırlar; ince bağırsak motor fonksiyonlarını uyarırlar ve özellikle gastroözefajial reflüde, postoperatif ileusta, diabetik gastroparezilerde, gastrektomili hastalarda yaşanan dumping sendromunda ve intestinal pseudo obstrüksiyonlarda yararlıdırlar.

Metoklopramid, prokinetik ve antiemetik bir ilaçtır. Serotonin 5HT-4 reseptör agonizması, dopamin D2 ve serotonin 5HT-3 reseptör antagonizması ve kolinerjik duyarlılık artışı yapıcı etkileri vardır. Sorunun doğru cevabıdır. Dopamin antagonizması sonucu (Parkinson, akut distoni vb.) ekstrapiramidal yan etkiler oluşturabilir.

Ondansetron, tropisetron 5-HT-3 reseptör antagonisti antiemetik bir ilaçtır.

Omeprazol, mide paryetal hücrelerinde yerleşmiş proton pompa inhibitörüdür ve mide asid salgılanmasını baskılar. Motilite üzerine etkisi yoktur.

Loperamid, bir opioid agonisttir (difenoksilat gibi). Antidiyareik amaçla kullanılır.

Mizoprostol, PGE1 türevidir. Asit salgısını azaltır, mukus ve bikarbonat salgılanmasını artırır.

Lansoprazol, mide paryetal hücrelerinde yerleşmiş proton pompa inhibitörüdür ve mide asid salgılanmasını baskılar. Motilite üzerine etkisi yoktur. B12 eksikliğine neden olabilir.

Prokinetik ilaçlar

İlaç	Mekanizma	Klinik Kullanım	Yan Etki / Özellik
Metoklopramid	D2 ve 5HT-3 reseptör antagonizması 5HT-4 reseptör agonizması Kolinerjik duyarlılık artışı	Reflü **Gastroparezi** tedavisi (**Diyabetik**, vagotomiye bağlı vb.) Antiemetik etki Postpartum laktasyon stimülasyonu (domperidon)	***EPYE** (tardif diskinezi, Parkinson vb.) Prolaktin artışı (galaktore, jinekomasti, impotans)
Domperidon	D2 reseptör antagonizması		
Eritromisin	**Motilin** reseptör agonizması	Diyabetik gastroparezi	Kolestatik sarılık
Lubiproston	**Tip 2 klor kanal aktivatörü** prostanoid	İrritabl bağırsak sendromunda konstipasyon tedavisi	
Alvimopan / Metilnaltrekson	Opiyat periferik mü (µ) reseptör antagonizması	Opioid tarafından indüklenen konstipasyon	
Dekspanthenol	**Bağırsakta ACh sentez stimülanı**	Postoperatif ileus	Nefes darlığı
Sisaprid	5-HT-4 rsp. agonizması	Reflü, gastroparezi tedavisi	Aritmi
Prucaloprid	**5-HT-4 rsp. agonizması**	Konstipasyon tedavisi (kadın)	
Tegaserod	5-HT-4 rsp. agonizması	İrritabl bağırsak sendromunda konstipasyon tedavisi	Aritmi
Linaclotid	İntestinal enterositlerde bulunan **Guanilat Siklaz C reseptör agonizması** ve sonucunda kistik fibrozis transmembran kondüktans kanal aktivasyonu	Konstipasyon tedavisi	
Betanekol	Muskarinik agonist	Reflü tedavisi Gastroparezi tedavisi	
Neostigmin	Kolinesteraz inhibitörü	Akut kolonik psödo-obstrüksiyon tedavisi	
Dexloxiglumide	**Kolesistokinin A tip reseptörü** (CCK-A reseptörü) **antagonisti**	Gastroparezi ve irritabl bağırsak sendromunda konstipasyon tedavisi	

*: Domperidon SSS'ye geçmediği için nöropsikiyatrik ve ekstrapiramidal yan etkileri nadiren yapar.

Prostasiklin, PGI2 olarak bilinir. Asit salgısını azaltır, mukus ve bikarbonat salgılanmasını artırır.

Çeşitli prokinetik ilaçlar aşağıdaki tabloda özetlenmektedir.

"Prokinetik ilaçlar" başlıklı tabloya bakınız.

37. **Aşağıdaki ilaçlardan hangisi gastrointestinal düz kastaki motilin reseptörünü stimüle ederek bağırsak hareketliliğini artırır?** (Şubat 2018 Orijinal)

A) Eritromisin
B) Lubiproston
C) Sorbitol
D) Alvimopan
E) Difenoksilat

Doğru cevap: A

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Gastrointestinal kanalda motilin reseptörünü uyarabildiği için diyabetik gastroparezi hastalığında kullanılan ilaç aşağıdakilerden hangisidir? (Şubat 2018 BENZERİ)

A) Eritromisin
B) Alvimopan
C) Difenoksilat
D) Lubiproston
E) Sorbitol

Doğru cevap: A

Konstipasyon, gastroparezi ve gastroözafagial reflü gibi endikasyonlarda kullanılan prokinetik ilaçlar son zamanlarda TUS'da sıkça sorgulanmışdır. Prokinetik ilaçlar için önemli bir soru kalıbı etki mekanizmasıdır. Diyabete bağlı gastroparezinin tedavisinde kullanılan eritromisinin hangi mekanizma ile etki gösterdiği daha önce TUS'da sorgulandı.

Eritromisin makrolid grubu bir antibiyotiktir. Gastrointestinal sistem düz kaslarında motilin reseptörlerini uyararak etki oluşturur ve mide, barsak hareketlerini artırır.

Lupiproston, daha önce TUS'da sorgulanmışdır. Gastrointestinal sistemde tip2 klor kanallarını uyararak etki gösteren prokinetik ilaçdır.

Sorbitol, osmotik etkili laksatif bir ilaçtır.

Alvimopan ve metilnaltrekson, opiyatlar tarafından indüklenen konstipasyonun tedavisinde kullanılan ve periferik mü reseptörlerini bloke ederek etki gösteren prokinetik bir ilaçtır.

Difenoksilat ve loperamid, diyare tedavisinde kullanılan opiyatlardır.

38. Yetişkinlerde konstipasyonla seyreden irritabl kolon sendromunun tedavisinde kullanılabilen, guanilil siklaz aktivasyonu yaparak konstipasyon yakınmalarını azaltan ilaç aşağıdakilerden hangisidir? (Şubat 2018 Orijinal)

A) Aprepitant
B) Linaklotid
C) Alosetron
D) Loperamid
E) Laktüloz

Doğru cevap: B

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

İrritabl kolon sendromunda gözlenen konstipasyonun tedavisinde kullanılabilen ilaç ve etki mekanizması eşleştirmelerinden hangisi doğrudur? (Şubat 2018 BENZERİ)

A) Aprepitant - osmotik etki
B) Linaklotid - guanilil siklaz aktivasyonu
C) Alosetron - opiyat agonisti
D) Loperamid - nörokinin NK1 antagonisti
E) Laktüloz - feçes yüzey gerilimini azaltma

Doğru cevap: B

Gastrointestinal sistemin konstipasyonla giden hastalıkları ile ilgili yine bir ilaç-etki mekanizması sorusu.

Linaclotid, İntestinal enterositlerde bulunan Guanilat Siklaz C reseptör agonizması ve sonucunda kistik fibrozis transmembran kondüktans kanal aktivasyonu aracılığıyla etki gösterir. konstipasyonla seyreden irritabl kolon sendromunun tedavisinde kullanılır.

Aprepitant, substance P'nin nörokinin NK1 reseptörünü bloke ederek etki gösteren antiemetik ilaçdır.

Alosetron, serotonin 5HT3 reseptör blokörü antiemetik ilaçdır.

Difenoksilat ve loperamid, diyare tedavisinde kullanılan opiyatlardır.

Laktuloz, osmotik etkili laksatif bir ilaçdır.

39. Aşağıdaki ilaç ve özellik eşleştirmelerinden hangisi doğrudur? (Nisan 2013)

A) Prukaloprid - 5-HT_4 reseptör agonisti kabızlık ilacı
B) Metoklopramid - D_2 reseptör agonisti antiemetik ilaç
C) Lubiprostan - Klor kanal inhibitörü diyare ilacı
D) Loperamid - Antimuskarinik etki diyare ilacı
E) Alvimopan - Histamin H_2 blokörü peptik ülser ilacı

Doğru cevap: A

Prukaloprid; serotonin 5-HT_4 agonisti olan prokinetik ilaçtır. Kabızlık tedavisinde kullanılır. Diğer örnekler: Tegaseron, Sisaprid, Renzaprid. Prukalopridi diğer örneklerden ayıran önemli bir farı uzun QT sendromu ie ilişkilendirilmemiş olmasıdır.

Metoklopramid, dopamin D_2 reseptör antagonisti antiemetik ilaçtır.

Lubiprostan; tip 2 klor kanal aktivatörü prokinetik ilaçtır.

Loperamid, opioid türevi olan diyare tedavisinde kullanılan ilaçtır.

Alvimopan; opioid reseptör antagonisti olan kabızlık tedavisinde kullanılan ilaçtır.

40. Aşağıdakilerden hangisi, metoklopramidin antiemetik ve prokinetik etki mekanizmalarından biri <u>değildir</u>? (Eylül 2012)

A) Serotonin 5-HT_3 reseptör antagonizması
B) Histamin H1 reseptör antagonizması
C) Dopamin D_2 reseptör antagonizması
D) Düz kasta muskarinik reseptör sensitizasyonu
E) Serotonin 5-HT_4 agonizması

Doğru cevap: B

Metoklopramid; antiemetik ve prokinetik etkiye sahiptir. Antihistaminik etkiye sahip değildir.

METOKLOPRAMİD

- Hem antiemetik hem de prokinetik etkili bir ilaçtır.
- **Antiemetik olmasının nedenleri;** bulantı-kusma merkezinde (KTZ) bulunan 5-HT_3 ve D_2 reseptör blokajıdır (KTZ'deki reseptörler: D_2, 5-HT_3, M_1, H_1, NK_1, Kemoreseptör).
- Prokinetik olmasının nedeni D_2 blokajı ve 5-HT_4 agonizmasıdır (Peristaltizmi arttıran reseptörler: M_1, M_3, Motilin, 5-HT_4; Peritaltizmi yavaşlatan reseptörler: D_2, Mü).
- D_2; dopamin için otoreseptördür, ancak bağırsaklarda murkarinik aktiviteyi arttıran asilkolin salgılayan kolinerjik nöronlar için bir heteroreseptördür. Metoklopramid; kolinerjik nörolar üzerinde bulunan inhibisyon yapan; Gi ile kenetli heteroreseptör olan D_2'yi bloke edince; asetilkolin sekresyon artışına (inhibisyonu-inhibisyon= stimülasyon) bağlı ayrıca muskarinik aktivite de artar.

41. Aşağıdakilerden hangisi ülseratif kolit tedavisinde kullanılır? (Eylül-97)

A) Sülfasalazin
B) Sefotetan
C) Sülfozoksazol
D) Morfanil
E) Loperamid

Doğru cevap: A

Sülfosalazin, 5-lipooksijenaz inhibisyonu yapar ve inflamatuvar barsak hastalıklarında kullanılır.

Gastrointestinal Sistem Farmakolojisi

İNFLAMATUAR BAĞIRSAK HASTALIĞI TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR

- **5-ASA: Aminosalisik Asit İçeren İlaçlar**
  - o Mesalazin,
  - o Sulfasalazin,
  - o Olsalazin,
  - o Balsalazin
- **Glukokortikoidler**
  - o Budesonid,
  - o Prednizon
- **Anti-integrin monoklonal antikor**
  - o Natalizumab
- **İmmünsupresifler**
  - o Azotioprin,
  - o Merkaptopurin,
  - o Metotreksat,
  - o Siklofosfamid,
  - o Takrolimus,
  - o Mikofenolat mofetil,
  - o Adalimumab
- **Biyolojik Cevap Modifiye Ediciler**
  - o İnfliksimab,
  - o Adalimumab,
  - o Certolizumab,
  - o Etanercept
- **Antibiyotikler**
  - o Metronidazol,
  - o Siprofloksasin,
  - o Klaritromisin
- **Probiyotikler:** Kolon florasını düzenlemek için kullanılır.
- **Gebelikte tercih edilenler** (B grubu olan güvenli ilaçlar)
  - o Mesalamin & Glukokortikoidler
- **Destek Tedavisi**
  - o **Replasman tedavisi olarak:**
    - Demir,
    - Folik asit,
    - Vitamin B_{12} verilmelidir.
    - **Bağırsak hareketlerini azaltmak için:** Difenoksilat, Loperamid kullanılabilir.
      - ☑ Hafif vakalarda endike, ileri vakalarda toksik megakolon riski nedeniyle kontrendikedir.
  - o **Safra asitlerine bağlı artan kolon sekresyonlarını azaltmak için:** Kolestramin kullanılır.

Gastrointestinal Sistem Farmakolojisi İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Mide asit salgısını artıran maddeler ve reseptörleri...** Asetilkolin (M1:Gq ve M3:Gq), Gastrin/kolesistokinin (CCKB:Gq), Histamin (H2: Gs)
2. **Mide asit salgısını azaltan maddeler ve reseptörleri...** Prostoglandin E1,E2,I2 (EP3:Gi), Somatostatin (SST:Gi)
3. **Lokal antasit ilaçlardan magnezyum hidroksit diyare (osmotik laksatif) yapar.**
4. **Lokal antasit ilaçlar içinde mide asidini en güçlü nötralize eden ve en fazla rebaund asit salınımına neden olan kalsiyum karbonatdır.**
5. **H2 reseptör blokörleri aşlık dışındaki mide asit salgısını azaltır, PPİ'lar ise her türlü asit salgısını azaltır. En güçlü, en uzun etkili H2 reseptör blokörü...** Famotidin
6. **Biyoyararlanımı en yüksek olan H2 reseptör blokörü...** Nizatidin
7. **Karaciğer kan akımını azaltan, testosteron reseptör blokajı yapan, östrojenik etkili, kısa etkili H2 reseptör blokörü...** Simetidin
8. **Kırk yaşında erkek hasta duodenal ülser nedeniyle simetidin kullanıyor. Altı hafta sonra hasta; karın ağrısının tekrar geliştiğini ve simetidin'in dozunu arttırma gereksinimi duyduğunu belirtiyor. Simetidin'in etkinliğindeki azalmanın en olası nednei aşağıdakilerden hangisidir...** Tolerans (Histamin H2 reseptör blokörlerinin (simetidin) asid baskılayıcı etkilerine hızlı tolerans gelişir ve tekrarlayan kullanımda doz artırma gereksinimi duyulur.)
9. **İyon tuzağı mekanizmasıyla çalışıp mide de asit salgısını azaltan ilaç...** Proton pompa inhibitörü
10. **PPİ'lar ön ilaçlardır ve asidik ortamda aktifleşirler.**
11. **Yarı ömrü en uzun olan PPİ...** Rabeprazol
12. **İlaç etkileşimine en fazla giren PPİ...** Omeprazol
13. **Mikrozomal enzimlerde inhibisyon ve indüksiyon yapan...** Omeprazol
14. **İlaç etkileşimine en az giren PPİ...** Pantoprazol
15. **PPİ'leri CYP2C19'u inhibe ederek, bir ön ilaç olan Klopidogrelin aktif metabolitine dönüşmesini engellerler.**
16. **Ortamın asitliği azalırsa surfaktanın etkisi azalır bu nedenle surfaktanı aç karna almak gerekir.**
17. **H.pylori tedavisinde kullanılan ilaçlar...** Proton pompa inhibitörü, H2 reseptör blokörü, Klaritromisin, Metronidazol, Amoksisilin, Bizmuth, Tetrasiklin

18. **H.pylori üzerine bakterisid etkisi olan, feçeste ve dilde koyu renk oluşturabilen mukoza koruyucu ajan...** Bizmut
19. **Prostaglandin sentezini arttırıp, serbest oksijen radikallerine karşı koruyucu etki gösteren mukoza koruyucu ajan...** Rebapimid
20. **Proglumid...** Gastrin reseptör blokörü ülser ilacıdır.
21. **Linaclotid...** İntestinal enterositlerde bulunan Guanilat Siklaz C reseptörlerinin agonisti olan ve kistik fibrozis transmembran kondüktans kanalını aktive eden, konstipasyon tedavisinde kullanılan prokinetik ilaçdır.
22. **Metilnaltrekson ve alvimopan...** Opiyatların periferik mü reseptörlerini bloke ederek etki gösterir ve opiyatlar tarafından oluşturulan konstipasyon tedavisinde kullanılır. SSS'ini etkilemezler ve opiyatların analjezik etkilerini azaltmazlar.
23. **Elli yaşında erkek hasta kronik sırt ağrısı nedeniyle opioid türevi analjezik kullanıyor. Kabızlık şikayeti geliştiğ için lifli besinler tüketiyor. Ancak bu yöntem artık çok işe yaramıyor. Bu hastanın kabızlığı için en uygun tedavi aşağıdakilerden hangisidir...** Metilnaltrekson
24. **Deksloksiglumide, Loksiglumid...** Kolesistokin A tip reseptörünü (CCK-A reseptörü) antagonize eder, gastroparezi ve irritabl bağırsak sendromunda konstipasyon tedavisinde kullanılır.
25. **Bağırsakta ACh sentez stimülanı olan prokinetik ilaç...** Dekspanthenol
26. **Domperidon, dopamin D2 antagonisti antiemetik ve prokinetik ilaçdır. EPYE'si azdır.**
27. **Kannabinoid türevi olan dronabinol ve nabilon bulantı, kusma ve anoreksi tedavisinde kullanılır.**
28. **İvakaftor...** Klor transpotunda önemli rol oynayan, Kistik Fibrozis Transmembran İleti Düzenleyici (CFTR) protein aktivatörüdür ve kistik fibrozis tedavisinde oral olarak kullanılır.
29. **Laksatif; feçesi yumuşatan, purgatif ise feçesi sulandırıp atan demektir.**
30. **Katartik sendrom** (bağırsaklarda myenterik pleksus tahribatı) yapan laksatif... Stimülan laksatif
31. **Kolonda kahverengi pigmentasyon (melanozis koli) yapan laksatif...** Aloe, senna, kaskara (stimülan laksatif)
32. **Laksatif bağımlılığına en az yol açan laksatifler...** Kitle oluşturucu laksatifler
33. **En hızlı etki oluşturan laksatifler...** Osmotik etkili laksatifler
34. **PEG (polietilen glikol), osmotik laksatifdir.** Gaz ve kramp oluşumuna neden olmaz. Sadece bağırsak içeriğinin atılmasını sağlar. Sıvı elektrolit dengesizliğine neden olmaz.
35. **Dışkıdaki sum miktarını değiştirmeyen laksatif...** Dokuzat ve metoklopramid
36. **Dışkının transit süresini değiştirmeyen laksatif...** Dokuzat
37. **Klofelemer...** Bağırsakta Kistik Fibrozis Transmembran İleti Düzenleyici (CFTR) kanal inhibitörüdür. Antiviral ilaca bağlı diyare tedavisinde kullanılır.
38. **Simetikon, gaz giderici olarak kullanılır.**
39. **Tediglutid...** orphan (yetim) ilaçdır, GLP-2 reseptörlerine agonist etki yapar, kısa barsak sendromunda sıvı absorbsiyonunu artırmak için kullanılır.
40. **Ursodiol (ursodezoksikolik asit)...** safra kesesinde kolesterol taşlarını eritmek için kullanılır.



SOLUNUM SİSTEMİ İLAÇLARI

1. Aşağıdaki ilaçlardan hangisi, astım veya kronik obstrüktif akciğer hastalığının tedavisinde kullanılan bir bronkodilatör <u>değildir</u>? (Eylül 2014 Orijinal)

A) İpratropiyum
B) Albuterol
C) Terbutalin
D) Alfuzosin
E) Aminofilin

Doğru cevap: D

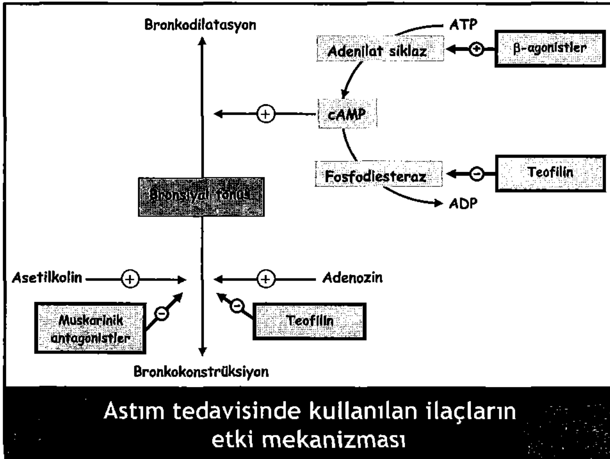
> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Aşağıdakilerden hangisi bronşial düz kaslarda gevşemeye neden <u>olmaz</u>?** (Eylül 2014 BENZERİ)
>
> A) Tiyotropiyum
> B) Albuterol
> C) Olodoterol
> D) Doksazosin
> E) Teofilin
>
> ***Doğru cevap: D***

Soru astım tedavisinde kullanılabilen bronkodilatatör ilaç seçeneklerini ve mekanizmalarını sorguluyor. Alfuzosin, doksazosin... alfa1 selektif blokördür, benign prostat hiperplazisi tedavisinde kullanılır.

Diğer şıkları incelersek;

- **Aminofilin, Teofilin:** Metilliksantin türevidir. Bronkodilatatör ve anti-inflamatuar etkileri vardır.
- **İpratropiyum, Tiyotropiyum:** Antimuskariniktirler. Bronkodilatasyon yaparlar.
- **Terbutalin, Albuterol, olodaterol:** Beta2 agonistlerdir. Bronkodilatasyon yaparlar.

"Astım tedavisinde kullanılan ilaçların etki mekanizması" başlıklı şekile bakınız.



Astım tedavisinde kullanılan ilaçların etki mekanizması

2. Bronşiyal astım tedavisinde kullanılan kortikosteroid ilaçlarla ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi <u>yanlıştır</u>? (Nisan 2015 Orijinal)

A) Yeterli bronkodilatasyon sağlar.
B) Beta adrenerjik agonist ilaçlara karşı tolerans gelişimini önler.
C) Bronşiyal reaktiviteyi azaltır.
D) Mukoza inflamasyonunu baskılar.
E) Adrenerjik duyarlılığı artırır.

Doğru cevap: A

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Astım tedavisinde kullanılan siklesonid ile ilgili şıklardan hangisi <u>yanlıştır</u>?** (Nisan 2015 BENZERİ)
>
> A) İnflamatuar sitokinlerin oluşumunu inhibe eder.
> B) Hava yollarında lenfosit, eozinofil infiltrasyonunu inhibe eder.
> C) Beta adrenerjik agonist ilaçlara karşı tolerans gelişimini önler.
> D) Hem antiinflamatuvar hem de bronkodilatör etkileri vardır.
> E) İnhaler yolla kullanılabilen kortikosteroid preparatıdır.
>
> ***Doğru cevap: D***

Soruda astım tedavisinde kullanılan ilaçlardan biri olan kortikosteroid ilaçların etkileri sorgulanmaktadır.

Kortikosteroid ilaçlar bronkodilatör olmayıp, antiinflamatuar etkilerinden dolayı astımda kullanılmaktadırlar. Bu nedenle A seçeneği yanlıştır.

Kortikosteroidlerin, hem akut atakta hem de proflakside kullanımları mevcuttur. Kortikosteroidler, astım tedavisinde beta adrenerjik agonist ilaçlar ile birlikte kullanıldıklarında, beta agonistlere karşı tolerans gelişimini geciktirirler ya da önlerler.

Kortikosteroidler, diğer seçeneklerde belirtildiği şekilde bronşiyal reaktiviteyi azaltır, mukoza inflamasyonunu azaltırlar. Eikosanoid sentezini baskılarlar. Lenfosit, eozinofil ve mast hücreleri tarafından havayolunun infiltrasyonunu inhibe ederler.

Kortikosteroidler, beta reseptör agonistlerinin etkilerini potansiyalize ederler ve böylece adrenerjik duyarlığı artırmış olurlar.

İnhaler yolla kullanılan kortikosteroid preparatları: Siklesonid, Beklametazon, Triamsinolon, Flusinolid, Flusinolid, Flusitazon ve Mometazon'dur.

Bronkodilatörler	Antiinflamatuvar ilaçlar
• Beta2-adrenoreseptör agonistleri • **Metilksantinler** • Muskarinik reseptör antagonistleri • Lökotrien reseptör antagonistleri • 5-lipooksijenaz inhibitörü (Zileuton) • **Anti-IgE monoklonal antikorlar**	• Glukokortikoidler • **Metilksantinler** • Mast hücre stabilizatörü (Kromoglikat ve Nedokromil) • **Anti-IgE monoklonal antikorlar**

Bronkodilatör+Antiinflamatuar: Metilksantinler ve Anti-IgE monoklonal antikorlar

3. **Aşağıdaki antiastmatik ilaçlardan hangisi lökotrien D_4 (LTD_4) reseptör antagonistidir?** (Nisan 2017 Orijinal)

A) Terbutalin **B)** Kromolin
C) Montelukast **D)** Ipratropium bromür
E) Teofilin

Doğru cevap: C

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Aşağıda, astım tedavisinde kullanılan ilaçlarla ilgili olarak verilen ilaç – etki mekanizması eşleştirmelerinden hangisi <u>yanlıştır</u>?** (Nisan 2017 BENZERİ)
>
> A) Zileuton – sis LT1 reseptör blokörü
> B) Nedokromil – Mast hücre stabilizatörü
> C) Albuterol – Beta2 reseptör aktivatörü
> D) Tiotropium – Muskarinik 3 reseptör blokörü
> E) Aminofilin – Fosfodiesteraz enzim inhibisyonu
>
> ***Doğru cevap: A***

Astım tedavisinde kullanılan ilaçlar daha önce de "etki mekanizması/ilaç adı" şeklinde birçok kez sorulmuştu. Astım açısından çok klasik ve eski bir soru olarak kabul edilebilir.

Montelukast, LTD4 reseptör blokörüdür. Bronkokonstriktör etkisi en fazla olan endojen madde lökotrien D4'dür. Grubun diğer üyeleri zafirlukast ve pranlukasttır.

Astım tedavisinde kullanılan ilaçlar toplu şekilde aşağıdaki tabloda sunulmuştur.

Astım tedavisinde kullanılan ilaçlar temelde 2 gruptur:

1. **Bronkodilatörler**
2. **Antiinflamatuvar ilaçlar**

Bronkodilatörler	Antiinflamatuvar ilaçlar
• Beta2-adrenoreseptör agonistleri • **Metilksantinler** • Muskarinik reseptör antagonistleri • Lökotrien reseptör antagonistleri • 5-lipooksijenaz inhibitörü (Zileuton) • **Anti-IgE monoklonal antikorlar**	• Glukokortikoidler • **Metilksantinler** • Mast hücre stabilizatörü (Kromoglikat ve Nedokromil) • **Anti-IgE monoklonal antikorlar**

Bronkodilatör+Antiinflamatuar: Metilksantinler ve Anti-IgE monoklonal antikorlar

Diğer seçeneklere tek tek bakacak olursak;

Terbutalin, albuterol beta-2 adrenerjik reseptör agonistidir.

Nedokromil, kromolin, kromolin sodyum ya da **kromoglikat,** mast hücre stabilizatörleridir. Mast hücrelerinden histamin salıverilmesini önlerler. Uzun süreli kullanımda bronşiyal hiperreaktiviteyi azaltırlar.

Zileuton, 5-lipooksijenaz enzim nhibitörüdür.

Ipratropium bromür, tiotropiyum, muskarinik M3 reseptör blökörüdür. Asetilkolinin bronkokonstriktör etkisini inhibe eder. Grubun diğer üyeleri arasında tiyotropiyum, oksitropiyu, aklidinyum yer alır.

Aminofilin, teofilin metilksantin grubunda yer alır. Etki mekanizmaları aşağıda sunulmuştur.

Etki mekanizmaları

1. Fosfodiesteraz **(PDE) Tip III ve Tip IV izoenzimlerini inhibe** ederek **cAMP ve/veya cGMP'yi artırır ve böylece düz kaslarda gevşeme sağlarlar.**

   T lenfositler ve eozinofillerdeki **Tip IV** PDE inhibisyonu antiinflamatuvar etkilerinden sorumludur. **Roflumilast** Tip IV fosfodiesteraz inhibitörüdür.

2. **Adenozin reseptörler antagonizması**: Adenozin bronkokonstriktördür. Ancak potent bir bronkodilatör olan enprofilin bir adenozin antagonisti değildir.
3. **Histon deasetilaz aktivasyonu**: İnflamatuvar gen transkripsiyonu için histon asetilasyonu gereklidir. Teofilin histon deasetilazı aktive ederek bunu engeller ve antiinflamatuvar etki oluşturur.
4. **IL-10 salıverilmesi**: IL-10 antiinflamatuvar etkilidir. Teofilin IL-10 salıverilmesini artırır.
5. **Apopitozis üzerine etkiler**: Teofilin, eozinofillerde ve T lenfositlerde apoptozisi indükler. Apopitozisin azalmış olmasının, astımdaki kronik inflamasyonun sürdürülmesinin bir nedeni olduğu düşünülmektedir.

4. **Bronkodilatasyon yapan madde aşağıdakilerden hangisidir?** (Eylül-87) (Eylül-94)

A) Bradikinin **B)** Serotonin
C) Substans P **D)** Vazoaktif intestinal peptid
E) Anjiyotensin I

Doğru cevap: D

VIP bilinen en güçlü bronkodilatörlerdendir.

Bağırsak duvarındaki VIP erjik nöronlar motiliteyi inhibe ederler, vazodilatasyon yaparlar. Su ve tuz transportunu kontrol ederler. Bronş çeperinde bulunan VİP erjik sinir uçlarından salgılanan VİP mukozadan mukus salgılanmasını arttırır ve güçlü bronkodilatatör etkilidir.

Serotonin ve **anjiyotensin** tüm düz kaslarda kasılma oluştururlar.

Bradikinin ve **substans P** vazodilatasyona neden olurken diğer düz kaslarda kasılmaya neden olur.

5. **Aşağıdakilerden hangisi bronşlarda <u>selektif</u> etki gösteren $beta_2$ adrenoreseptör agonistidir?** (Nisan-88) (Nisan- 89)

A) Terbutalin **B)** Efedrin
C) Tiramin **D)** Metoksamin
E) Prazosin

Doğru cevap: A

Astım tedavisinde değişik ilaç grupları kullanılabilir. Bunlardan önemli bir seçenek bronkodilatasyon yapan ilaçlardır. Bronkodilatasyon oluşturma şekilleri mekanizmasıyla bilinmelidir. Seçeneklerdeki tek beta2 selektif ilaç terbutalin'dir. **Terbutalin; astımda ve preterm eylemde kullanılabilir.**

BETA$_2$ MİMETİKLER (Sempatomimetikler)

- Beta reseptörler Gs ile kenetlidir: Adenilil siklazı aktive ederek bronkodilatasyon yaparlar
- Bronkodilatatör etkileri antimuskariniklerden daha fazladır.
- Steroidlerin bronkodilatatör etkilerine tolerans gelişimini engeller.
- Mukus sekresyonunu arttırarak: Mukosileyer aktiviteyi düzeltirler
- Astım krizinde ilk tercihtirler
- **Kısa etkililer**
    - Albuterol (= Salbutamol), Levalbuterol, Metaproterenol, Terbutalin, Fenoterol, Tulobuterol, Rimiterol, Pirbuterol
        - o Yavaş salınanlar noktürnal astımda iyi tercihtir: Albuterol, Bambuterol
    - İnhaler yol ihtiyaç halinde hızlı etki için kullanılır.
    - Akut atakta ilk tercihtirler.
- **Uzun etkililer**
    - Salmeterol (Parsiyel agonist: Yavaş etkili), Formoterol (Tam agonist: Hızlı etkili), Arformoterol
    - Uzun etkliler steroidler ile sık kombine edilirler (Budesonid, Flutikason)
- **Ultra-uzun etkililer**
    - İndakaterol, Bambuterol, Olodaterol, Vilanterol
- **Yan Etkiler**
    - Beta$_{1/2}$ reseptör uyarımına bağlı: Taşikardi, Tremor, Kardiyak disritmi, Hipokalemi, Hiperglisemi, Laktat yükselmesi
- İntoksikasyon tedavisinde: Esmolol kullanılır.

6. **Aşağıdakilerden hangisi uzun süre etkili selektif beta2 adrenoseptör agonistidir?** (Eylül 2013 Orijinal)

A) Albuterol
B) Metaproteronol
C) Formoterol
D) Terbutalin
E) Fenoterol

Doğru cevap: C

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Aşağıdaki Beta2 reseptör agonistlerinin yarılanma ömrüne göre küçükten büyüğe doğru sıralanışı aşağıdakilerin hangisinde verilmiştir?** (Eylül 2013 BENZERİ)
>
> A) Terbutalin-formoterol-indikaterol
> B) Bambuterol-salmeterol-salbutamol
> C) Salbutamol- indikaterol-formoterol
> D) Salmeterol- albuterol-oladaterol
> E) Fenoterol-bambuterol-formoterol
>
> ***Doğru cevap: A***

Astım tedavisinde kullanılan selektif beta2 reseptör agonistleri TUS sınavlarında sıklıkla sorulan sorulardandır. Salmaterol ve Formoterol uzun etkili potent beta2 reseptör agonistleridir. Etkileri geç başladığı için akut astım ataklarının tedavisinde tercih edilmezler.

Terbutalin, salbutamol, albuterol, fenoterol... kısa etkili beta2 reseptör agonistleridir.

İndikaterol, oladaterol, bambuterol ve vilanterol ultra uzun etkili beta2 reseptör agonistleridir.

7. **Astımda profilaktik olarak kullanılan ilaç aşağıdakilerden hangisidir?** (Nisan-89)

A) Difenhidramin
B) Histamin
C) Adrenalin
D) Prednizolon
E) Kromolin sodyum

Doğru cevap: E

Histamin astım krizine yol açan mediyatörlerden biridir. Kromolin mast hücre stabilizatörüdür. Kriz anında etkisi yoktur sadece profilaktik amaçlı kullanılır. Difenhidramin, adrenalin ve prednizolon kriz tedavisinde kullanılır.

Mast Hücre Stabilizatörleri

- Nedokromil
- Ketotifen
- Kromolin sodyum

8. **Mast hücrelerinden vazoaktif maddelerin salınımını inhibe eden ilaç; aşağıdakilerden hangisidir?** (Eylül-93) (Nisan 2002)

A) Terbutalin
B) Kromolin sodyum
C) Salbutamol
D) Adrenalin
E) Antikolinerjikler

Doğru cevap: B

Astım proflaksisinde kullanılan mast hücre stabilizatörlerinin etki mekanizması sorulmaktadır. Soru dolaylı bir şekilde histamin liberizasyonu inhibe eden (mast hücre stabilizatörü) ilacı soruyor.

Bir önceki sorunun açıklamasına bakınız...

9. **Aşağıdakilerden hangisi teofilinin etkilerinden biri <u>değildir</u>?** (Nisan-89)

A) Taşikardi
B) Kalp stimülasyonu
C) Bronkodilatasyon
D) Diürez
E) Solunum depresyonu

Doğru cevap: E

Teofilin; metilliksantin türevidir ve solunumu deprese etmez, aksine stimüle edebilir.

METİLKSANTİNLER

Preperatlar: Teofilin, Aminofilin, Doksofilin, Enprofilin

Etki mekanizmaları: Bronkodilatasyon + Antiinflamasyon

- **Adenozin** reseptör antagonizması
- **Fosfodiesteraz III & IV** inhibisyonu
- **Histon deasetilaz** aktivasyonu (Antiinflamatuar etki)
- IL-10 salınımında artış
- Eoziofil ve T-lenfositlerde **apopitozis** stimülasyonu

Yan Etkileri

- Fosfodiesteraz 4 (PDE4)'ün inhibe olmasına bağlı gelişen yan etkiler: Gastrik rahatsızlık, Baş ağrısı, Bulantı- kusma

- Adenozin antagonizmasına bağlı gelişen yan etkiler: Diürezis, Epilepsi
- Adenozin antagonizması düşük olduğu için yan etkileri az olanlar: Enprofilin, Doksofilin
- $Beta_2$ agonistlerin yan etkileri arttırır, etkilerini arttırmaz: Kombine edilmemelidirler

Teofilin

- İnhaler yoldan etkisiz. Sistemik uygulama gerekir. Terapötik indeksi dardır. Hipoglisemiye neden olur.

Roflumilast

- **PDE-4 inhibitörü yeni KOAH ilacıdır. Günümüzde astım için onaylı değildir.**

10. Aşağıdaki ilaçlardan hangisi fosfodiesteraz enzim inhibisyonu ile cAMP düzeyini arttırır ve bronkodilatasyona yol açar? (Eylül-97)

A) Atropin
B) Terbutalin
C) Salbutamol
D) Teofilin
E) Kromolin sodyum

Doğru cevap: D

Teofilin, metilksantin türevi bir bronkodilatördür. Etki gücü orta düzeydedir. Fosfodiesteraz III ve IV enzim inhibisyonu ile cAMP düzeyini arttırır.

Terbutalin ve salbutamol da cAMP düzeyini artırır ma fosfodiesteraz enzim inhibisyonu yapmaz. Beta2 reseptörü uyararak etki gösterir.

11. Aşağıdaki ilaçlardan hangisi cAMP'ye özgü fosfodiesteraz IV enziminin selektif inhibitörüdür? (Nisan 2006)

A) Teofilin
B) Salbutamol
C) Fenoterol
D) İzoproterenol
E) Metoksamin

Doğru cevap: A

Bir önceki sorunun açıklamasına bakınız...

12. Aşağıdaki ilaçlardan hangisinin bronkodilatör, diüretik, pozitif inotropik ve pozitif kronotropik etkisi vardır? (Nisan-96)

A) Aspirin
B) Nifedipin
C) Kromolin sodyum
D) Teofilin
E) Triamsinolon

Doğru cevap: D

Teofilin bir metilksantin türevidir bu yüzden diğer metilksantinlerde görülen (kafein) yan etkiler görülür. Bu etkilerini fosfodiesterazı inhibe ederek yapar. Bronkodilatör etkisinden dolayı astım tedavisinde kullanılır. Katekolamin sekresyonunu da arttırdığı için, sempatomimetik (pozitif inotropi/kronotropi) etkileri vardır. Adenozin reseptörlerini bloke ettiği için diürez yapar.

Nifedipin bir kalsiyum kanal blokörüdür.

Triamsinolon topikal bir kortikosteroiddir, bronkodilatör etkisi yoktur. **Kromolin sodyum,** mast hücre stabilizörüdür, bronkodilatasyona neden olmaz.

Aspirin bir COX ibitörüdür, astımlı hastada kullanılması kontrendikedir.

13. Sigara içenlerde; aşağıdaki ilaçlardan hangisinin dozunu arttırmak gerekir? (Eylül-90) (Nisan 2004)

A) Teofilin
B) Digoksin
C) Atropin
D) Kloramfenikol
E) Tetrasiklin

Doğru cevap: A

Sigara dumanı; mikrozomal enzim indüksiyonu ile teofilin yıkımını arttırır. Bu nedenle ilacın dozunu arttırmak gerekir.

Teofilin klerensi

Klerensini Arttıranlar	Klerensini Azaltanlar
• Mikrozomal **indüksiyon** (Barbitürat, Rifampin, Etanol) • Sigara (CYP1A2 indüksiyonu) • Yüksek proteinli ve az karbonhidratlı diyet • Çocukluk	• Mikrozomal enzim **inhibisyonu** (Simetidin, Eritromisin, Siprofloksasin, Allopurinol, Fluvoksamin, Zileuton, Zafirlukast) • Konjensif kalp yetmezliği • Karaciğer hastalığı • Pnömoni • Viral enfeksiyon • Aşılama • Yüksek karbonhidratlı diyet • Yaşlılık

14. Aşağıdaki ilaçlardan hangisinin terapötik penceresi en dardır? (Eylül 2005)

A) Morfin
B) Teofilin
C) Deksametazon
D) Salbutamol
E) Diazepam

Doğru cevap: B

Teofilin'in terapötik penceresi dar olduğu için; klirensini etkileyen durumlar klinik açıdan önemlidir.

Terapötik indeksi dar olan ilaçlar

- Digoksin
- Varfarin
- Lityum
- Teofilin

15. Aşağıdakilerden hangisi astımda ekspiratuvar hacmi azaltmaz? (Eylül-93)

A) Histamin
B) Kolinerjik ajan
C) Propranolol
D) Metakolin
E) İzoproterenol

Doğru cevap: E

İzoproterenol, betamimetiktir ve astımda tedavi amacıyla kullanılır.

Histamin, kolinerjik ajanlar ve beta blokörler astım da ekspiratuvar hacmi bronkokonstriksiyon yaparak azaltır.

Kolinerjik etki (metakolin); parasemaptik etki ile bronşları kasar.

Nonselektif beta blokör olan propranolol; bronkokonstriksiyona neden olur.

16. Astımlı kişinin uzun süreli $beta_2$ mimetik ilaç kullanılması sonucu; etkinin azalması neye bağlıdır? (Nisan-94)

A) Reseptör up-regülasyonu
B) Yıkımının artması
C) Agonist etki
D) Reseptör uyarımına bağlı
E) İlaca karşı tolerans gelişmesi

Doğru cevap: E

Uzun süreli tedavi sonucunda $beta_2$ mimetiklere tolerans gelişir. Bunun sebebi reseptör down-regülasyonu, desensitizasyon ve cAMP yıkımında meydana gelen artıştır. Beraberinde glukokortikoid kullanılırsa tolerans gecikir.

17. Aşağıdakilerden hangisinin bronşiyal astımda verilmesi uygun değildir? (Nisan-95)

A) Albuterol **B)** Propranolol
C) Teofilin **D)** Kromolin
E) İpratropium

Doğru cevap: B

Propranolol; non-selektif beta blokördür. Non-selektif beta blokörler bronş düz kasında bulunan beta2 reseptörlerini de bloke edebildikleri için bronkokonstriksiyona neden olurlar ve astımda kontrendikedir. Beta1 selektif blökörler astımlı hastalarda kullanılabilir.

Kromolin mast hücre stabilizatörüdür. Sadece proflakside kullanılır.

Albuterol beta mimetiktir.

İpratropium, antimuskariniktir.

Teofilin fosfodiesteraz inhibitörü olup, astımda kullanılan ilaçlardır.

18. Aşağıdaki ilaçlardan hangisi; astım krizlerinin ortaya çıkmasına neden olabilir? (Eylül-97) (Nisan 2002)

A) Kortikosteroidler **B)** Kromolin sodyum
C) Metilksantinler **D)** Beta blokörler
E) Antikolinerjikler

Doğru cevap: D

Nonselektif beta blokörler bronkokonstriksiyon yaptıkları için astım krizini indükleyebilirler.

Non-Selektif Beta Blokörler

- Propranolol
- Nadolol
- Pindolol
- Sotalol
- Timolol
- Penbutolol
- Labetalol
- Karvedilol
- Bopindolol
- Tetratolol
- Oksprenolol

19. Aşağıdaki ilaçlardan hangisi bronşiyal astımlı hastalarda kullanımı kontrendikedir? (Nisan 2008)

A) Atropin **B)** Fentolamin
C) Simetidin **D)** Propranolol
E) Dihidroergotamin

Doğru cevap: D

Non-selektif beta blokörlerin astımlı hastalarda kontrendikedir. Bu nedenle propranolol astımlı hastalarda kullanılmamalıdır.

Atropin, bir belladon alkalodi parasempatolitik ilaçtır. Parasempatolitik etki ile bronkodilatasyon sağlar.

Fentolamin, bir alfa adrenerjik reseptör antagonistidir. Feokromasitoma tedavisinde kullanılır.

Simetidin, histamin H_2 reseptör antagonistidir. Antiandrojenik yan etkilerinden dolayı artık peptik ülser tedavisinde kullanılmamaktadır.

Dihidroergotamin, migren tedavisinde kullanılan bir ergot alkaloididir.

Bir önceki sorunun açıklamasına bakınız...

20. Bronşiyal hiperaktivitesi olan hastalarda; astım krizine yol açabilecek ilaç aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan- 95)

A) Adrenalin **B)** Teofilin
C) Salbutamol **D)** Aspirin
E) Ketotifen

Doğru cevap: D

Aspirin bir nonsteroid antiinlamatuvardır. Siklooksijenaz enzimini inhibe eder. Prostaglandin sentezinin önlenmesiyle sentez yolu lökotrienlere kayar, böylece lökotrienlerin bronkokonstriktör katkısıyla astım krizi eğilimi olur. Özellikle LTD_4 bilinen en güçlü bronkokonstriktör etkiye sahip otakoidlerdendir.

Astımlı Hastalarda Kontrendike Olan İlaçlar

- Nonselektif beta blokörler
- Aspirin
- Adenozin

21. Bronşiyal astım tedavisinde kullanılan ve $beta_1$ ve $beta_2$ adrenoreseptörler üzerinde seçiciliği olmayan beta- mimetik ajan hangisidir? (Nisan-96)

A) Salbutamol **B)** Terbutalin
C) Fenoterol **D)** İzoproterenol
E) Propranolol

Doğru cevap: D

İzoproterenol selektif olmayan beta mimetiktir. Hem beta1 hem de beta2 mimetiktir. Seceneklerde verilen diğer ilaçlar $beta_2$ mimetiktir.

Propranolol ise bir beta blokördür.

22. Astım tedavisinde; aşağıdakilerden hangisi inhaler yolla kullanılmaz? (Eylül 2001)

A) İpratropium **B)** Teofilin
C) Beklometazon **D)** İsoproteronol
E) Salbutamol

Doğru cevap: B

Teofilin, mukozalar üzerinde belirgin tahriş edici etkiye sahiptir. Bu nedenle inhalasyon suretiyle kullanılmaz. İntravenöz uygulanır.

23. Aşağıdaki ilaçlardan hangisi bronkodilatasyona yol açmaz? (Nisan 2002)

A) Morfin
B) İpratropium
C) Terbutalin
D) Atropin
E) Efedrin

Doğru cevap: A

Morfin mast hücrelerinden histamin açığa çıkarması nedeniyle, özellikle bronşiyal astımlı hastalarda bronkokonstriksiyona neden olur. Aynı zamanda solunumu deprese eder. Bu nedenlerden dolayı opioidler (morfin); astımda ve atelektazide kontrendikedir.

İpratropium, astım nöbetlerinde kullanılan antikolinerjik etkili bir ilaçtır. İpratropium, atropinden farklı olarak mukosiliyer transportu bozmaz ve balgamın viskozitesini değiştirmez.

Atropin bir antimuskariniktir, bronkodilatasyon yapar.

Efedrin bir sempatomimetiktir, bronkodilatasyon yapar.

Terbutalin, beta mimetikdir, bronkodilatasyon yapar.

24. Astım tedavisinde kullanılabilen aşağıdaki ilaçlardan hangisinin etkisi geç başladığı için; akut bronkospazmda yarar sağlamaz? (Nisan 2007)

A) Salbutamol
B) Salmeterol
C) Terbutalin
D) Fenoterol
E) Metaproterenol

Doğru cevap: B

Salmeterol ve formoterol uzun etkili β2 mimetiklerdir, etkileri geç başlar akut astım atağında etkili değillerdir. Özellikle noktürnal astımda etkilidirler.

Salbutamol, terbutaline, fenotreol ve metaproterenol kısa etkili β2 mimetiktir. Akut astım atağında kullanılır.

BETA-2 MİMETİKLER

Kısa etkililer

- Albuterol (= Salbutamol) (Ventolin®), Levalbuterol, Metaproterenol, Terbutalin, Fenoterol, Tulobuterol, Rimiterol, Pirbuterol
- Yavaş salınanlar noktürnal astımda iyi tercihtir: Albuterol, Bambuterol
- İnhaler yol ihtiyaç halinde hızlı etki için kullanılır.
- Akut atakta ilk tercihtirler.

Uzun etkililer

- Salmeterol (Parsiyel agonist: Yavaş etkili), Formoterol (Tam agonist: Hızlı etkili), Arformoterol
- Uzun etkliler steroidler ile sık kombine edilirler (Budesonid, Flutikason)

Ultra-uzun etkililer

- İndakaterol, Bambuterol, Olodaterol, Vilanterol

25. Astım tedavisinde kullanılan ilaçların etki mekanizmaları ile ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi yanlıştır? (Eylül 2008)

A) Terbutalin, β_2-adrenoseptörleri uyararak cAMP'yi arttırır.
B) Teofilin, cAMP'yi yıkan fosfodiesteraz enzimini inhibe eder.
C) Kortikosteroidler, hava yolları mukozasındaki lenfosit ve eozinofil kaynaklı inflamasyonu engeller.
D) Kromolin, klor kanallarını etkileyerek hava yolları düz kaslarının tonusunu azaltır.
E) İpratropium, muskarinik reseptörleri antagonize eder.

Doğru cevap: D

Soru astım tedavisinde kullanılabilen ilaç gruplarını ve bunların etki mekanizmalarını sorgulamaktadır. Kromolin, mast hücre stabilizatörüdür. Astım profilaksisinde kullanılır. Akut atakta etkisizdir.

Terbutalin, β2-adrenoseptörleri uyararak cAMP'yi arttırır.

Teofilin, cAMP'yi yıkan fosfodiesteraz enzimini inhibe eder.

Kortikosteroidler, hava yolları mukozasındaki lenfosit ve eozinofil kaynaklı inflamasyonu engeller.

İpratropium, muskarinik reseptörleri antagonize eder.

26. Aşağıdaki antiastmatik ilaçlardan hangisi hem bronş düz kasını gevşetir hem de inflamasyonu engeller? (Nisan 2009)

A) Kromolin
B) Budesonid
C) Aminofilin
D) Montelukast
E) İpratropium

Doğru cevap: C

Metilksantinlerin hem bronkodilatatör hem de antiinflamatuar etkisi vardır. Şıklardaki metilliksantin türevi ilaç, aminofilindir.

Bronkodilatörler	Antiinflamatuvar ilaçlar
• Beta2-adrenoreseptör agonistleri • **Metilksantinler** • Muskarinik reseptör antagonistleri • Lökotrien reseptör antagonistleri • 5-lipooksijenaz inhibitörü (Zileuton) • Anti-IgE monoklonal antikorlar	• Glukokortikoidler • **Metilksantinler** • Mast hücre stabilizatörü (Kromoglikat ve Nedokromil) • Anti-IgE monoklonal antikorlar

Bronkodilatör+Antiinflamatuvar: Metilksantinler ve Anti-IgE monoklonal antikorlar

27. **Aşağıdakilerden hangisi astım tedavisinde kullanılan 5-lipoksijenaz inhibitörüdür?** (Nisan 2010)

A) Zafirlukast
B) Zileuton
C) Omalizumab
D) Budesonid
E) Kromolin

Doğru cevap: B

Zileuton; lipooksigenaz inhibitörleri için prototiptir. Antijenle ve egzersizle indüklenen bronkospazmı önler, inflamasyonun geç fazını baskılar. Hepatotoksik olduğu **için kullanılmamaktadır.**

Zafirlukast: LTD4 ve E4 reseptörü olan sisLT1'i bloke eder. Montelukast, pobilukast, pranlukast ve ibudilast da bu reseptörün blokörüdürler. Bronşiyal astım, psöriyazis, inflamatuvar kolon hastalıkları ve pulmoner fibrozis tedavisinde kullanılırlar. Churg-Strauss benzeri vaskülit tablosuna yol açabilirler.

Omalizumab: Anti IgE antikorudur. Astım tedavisinde kullanılabilen bir monoklonal antikordur.

Budenosid: İnhalasyon yoluyla astım tedavisinde kullanılabilen bir steroid preparatıdır. Antiinflamatuvar etkisi vardır.

Kromalin: Mast hücre stabilizatörüdür. Astımda proflaktik olarak kullanılır.

Solunum Sistemi İlaçlar İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Ultra uzun etkili beta2 mimetik astım ilaçları...** İndakaterol, olodaterol, vilanterol, bambuterol
2. **Beta 2 mimetiklerin yan etkileri...** Tremor, Taşikardi, kardiak disritmi, hipokalemi, geçici hipoksemi, hiperglisemi, lipoliz ve kan laktat seviyesi artışı
3. **Prednisolon inhaler yolla değil ,intravenöz ve oral yoldan kullanılır**
4. **İnhalasyon yoluyla kullanılan kortikosteroidler...** Beklometazon, budesonid, flutikazon, mometazon, flunisolid, triamsinolon ve ciclenosid
5. **İnhaler kortikosteroid kullananlarda; oral kandidiazis, disfoni, öksürük gibi lokal yan etkiler daha sık gelişir.**
6. **Metilksantinlerin bronkodilatör etkilerine karşı tolerans gelişmez.**
7. **İpratropiyum:mukosiliyer transportu bozmaz ve balgamın vizkozitesini değiştirmez.**
8. **Aklidinyum, uzun etki li antimuskarinikdir.**
9. **Antikolinerjikler (iptatropiyum...), astım da nöbet sırasında kullanılırlar. Kontrol edici ilaçlar arasında yer almaz.**
10. **Aşağıdaki bronkodilatörlerden hangisi hücre içinde cAMP düzeyini artırarak etki göstermez...** İpratropium bromür (Antimuskarinikdir, cAMP düzeyini artırmaz. Beta2 mimetikler, Gs üzerinden adenilat siklazı uyarıp cAMP düzeyini artırırlar.Metilliksantin ler, fosfodiesteraz inhibitörüdür ve cAMP'nin yıkılmasını engelleyip düzeyini artırılar)
11. **Lökotrien reseptör blokörlerinin (zafirlukast, montelukast) en önemli avantajları (özellikle çocuk hastalarda) oral yoldan alınabilmeleridir.**
12. **Aşağıdakilerden hangisi aspirine sensitif hastalarda tam bir inhibisyon oluşturabilen astım ilacıdır...** Montelukast (Aspirin, siklooksijenaz yolunu inhibe eder, lipooksijenaz yolu üzerinden oluşan LTD4 güçlü bronkokonstriksiyon oluşturur. Montelukast LTD4 reseptörlerini bloke eder ve aspirine sensitif hastalarda tam bir inhibisyon oluşturur.)
13. **Roflumilast Tip IV fosfodiesteraz inhibitörüdür ve KOAH tedavisinde kullanılır.**
14. **Mast hücre stabilizatörleri, özellikle efora bağlı astımın profilaksisinde yararlıdır.**
15. **Omalizumab, anti IgE monoklonal antikoru olan astım ilacıdır.**
16. **Anti-IL-13 monoklonal antikor astım ilacı...** Lebrikizumab
17. **Anti-IL-5 monoklonal antikor astım ilacı...** Mepolizumab, Reslizumab
18. **Ambroksol ve onun metaboliti bromheksin mukokinetik ekspektoranlardır ve alveollerde tip 2 pnömositlerden salınan surfaktanın yapımını ve salgılanmasını uyarır.**
19. **Asetilsistein, karbosistein, metilsistein; mukolitik ekspektoranlardır**
20. **ATP duyarlı potasyum kanal açıcı antitussive ilaç...** Moguistein
21. **Lokal anestezik olan antitusif ilaç...** Benzonatat



İMMÜNMODÜLATÖR İLAÇLAR ve DİĞER KONULAR

İMMÜNMODÜLATÖR İLAÇLAR

1. Aşağıdakilerden hangisi inflamatuvar bağırsak hastalıklarının tedavisinde kullanılan ve TNF-α inhibitörü olan ilaçtır? (Eylül 2016 Orijinal)

A) Anakinra
B) Abatasept
C) Rituksimab
D) Adalimumab
E) Omalizumab

Doğru cevap: D

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Ülseratif kolit ve Crohn hastalığı tedavisinde kullanılan ve TNF-α inhibitörü olan ilaç; aşağıdakilerden hangisidir? (Eylül 2016 BENZERİ)

A) Alemtuzumab
B) Bevacizumab
C) Ranibizumab
D) Adalimumab
E) Trastuzumab

Doğru cevap: D

Monoklonal antikor yapısındaki ilaçlardan birinin daha, farmakolojide en çok çıkan soru tipi şeklinde ("etki mekanizması-endikasyon") sorgulandığını görüyoruz.

Seçeneklerde yer alan ilaçların hepsi inflamatuvar bağırsak hastalıklarının tedavisinde kullanılır. Ancak aralarından spesifik TNF-alfa inhibitörü aranmalıdır. Bu anlamda bir tablo sorusudur. Adalimumab TNF-α antagonisti monoklonal antikordur. Bu nedenle sorunun cevabıdır. Adalimumab, Psöriazis, crohn, romatoid artrit ve psöriatik artrit tedavisinde kullanılır.

Seçeneklerin yer aldığı ilgili tablolar aşağıda sunulmuştur.

Anakinra IL-1 reseptör antagonistidir.

Abatasept T hücre Ko-Stimülasyon inhibitörleri grubunda yer alır. Füzyon proteindir. CTLA-4 ve İnsan Ig G1 Fc bölgesinden oluşur. CD 28'in antijen sunucu hücre üzerindeki CD80 ve 86'ya (B7 protein) bağlanmasını inhibe ederek T hücre ko-stimülasyonunu inhibe eder.

Rituksimab CD20 antagonisti monoklonal antikor

Omalizumab insan monoklonal anti- IgE antikorudur. Yüksek doz inhale steroid + uzun etkili beta agoniste yanıt vermeyen ciddi astımda kullanılır.

"Monoklonal Antikorlar" başlıklı tabloya bakınız.

Monoklonal Antikorlar

	Monoklonal Antikor	Endikasyon
CD52	Alemtuzumab	Kronik lenfositik lösemi B-hücre
CD20	Tositumomab, İbritumomab	Non-Hodgkin lenfoma
CD25	Daklizumab	Renal trasplant, Multiple skleroz
VEGF	Bevasizumab	Gastroitestinal sistem stromal tümör Neovasküler maküla dejenerasyonu
VEGF	Ranibizumab	Neovasküler maküla dejenerasyonu
VEGF-Trap	Aflibercept	Neovasküler maküla dejenerasyonu
VEGF	Ramicuramab	Mide kanseri
EGFR	Cetuksimab	Kolorektal kanser, Baş-boyun kanseri
EGFR	Panitumumab	Kolorektal kanser
CEA	Arsitumomab	Kolorektal kanser
CD33	Gemtuzumab	Akut miyeloblastik lösemi (AML)
CD20	Rituksimab, Ofatumumab İbritumomab, Tositumomab	Nonhodgkin lenfoma (NHL)
HER-2/neu	Trastuzumab, Pertuzumab	Metastatik meme kanseri
TNF-alfa	Etanercept, İnfliksimab, Adalimumab, Certolizumab, Golimumab	Romatoid artrit, Psöriatik artrit
CD80/86, CTLA-4	Abatasept, Belatasept	Romatoid artrit
IL-6	Tocilizumab	Romatoid artrit
IL-1beta	Canakinumab	JRA, Familyal soğuk otoinflamatuar hast
CTLA4	İpilimumab	Melanom
PD-1/PD-L1	Atezolizumab	Üroteliyal kanser
CD38	Daratumumab	Multiple myelom
SLAMF7 (CD319)	Elotuzumab	İmmünstimülatör
CD11	Efalizumab	Psöriazis
IL-12, IL-1	Ustekinumab	Psöriazis
IL-6	Siltuksimab	Castleman hastalığı

devamı →

Monoklonal Antikorlar

	Monoklonal Antikor	Endikasyon
Dabigatran	İdarucizumab	Dabigatran intoksikasyonu
IL-5	Reslizumab, Mepolizumab	Astım
IL-13	Lebrikizumab	Astım
IgE	Omalizumab	Astım
PCSK9	Evolucumab, Alirocumab	Hiperkolesterolemi
TAG-72	Satumomab	Kolon ve over kanseri
CD3 (T-hücre)	Muromonab	İmmunsupresif
IL-2 (CD25) (T-hücre)	Daklizumab Basiliksimab	İmmunsupresif, Multiple skleroz Rejeksiyon profilaksisi
GPIIb/IIIa	Absiksimab	Antiagregan ilaç
C5	Eculizumab	Paroksismal noktürnal hemoglobinüri Hemolitik üremik sendrom
RSV füzyon proteini	Palivizumab	RSV enfeksiyonları
Şarbon toksini	Raksibacumab (inhaler), Obiltoksaksimab	Bacillus anthracis
RANKL	Denosumab	Osteoporoz
CD4	İbalizumab	HIV, AIDS
BAF	Belimumab	SLE

2. **Aşağıdakilerden hangisi inhale antraksın tedavisinde ve proflaksisinde kullanılır?** (Eylül 2016 Orijinal)

A) Raksibacumab
B) Palivizumab
C) Omalizumab
D) Denosumab
E) Ranibizumab

Doğru cevap: A

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> I. Bevacizumab
> II. Raksibacumab
> III. Tetrasiklin
> IV. Palivizumab
>
> **Yukarıdakilerden hangisi ya da hangileri şarbon tedavisinde kullanılır?** (Eylül 2016 BENZERİ)
>
> A) Yalnız I
> B) Yalnız II
> C) Yalnız III
> D) III ve IV
> E) II ve III
>
> ***Doğru cevap: E***

Kemoterapötikler başlığı altında bacillus anthracis (şarbon) tedavisi ve profilaksisi sorulmuştur.

Raksibacumab bacillus anthracis (şarbon) PA proteinine karşı geliştirilmiş insan IgG1 monoklonal antikordur. İnhalasyonel antraks tedavi ve profilaksisinde kullanılır. Bacillus anthracis (şarbon) tedavisinde genel olarak tetrasiklinler de kullanılabilir.

Palivizumab, Respiratuvar Sinsitial Virüs (RSV)'un F yüzey proteinine bağlanarak etki gösteren monoklonal antikordur.

Omalizumab, insan monoklonal anti- IgE antikorudur. Yüksek doz inhale steroid + uzun etkili beta agoniste yanıt vermeyen ciddi astımda kullanılır.

Denosumab, osteoporoz tedavisinde kullanılan RANKL (receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand) antagonisti ilaçtır. İnsan monoklonal antikorudur. Osteoklast oluşumunu engeller.

Ranibizumab makular dejenerasyon tedavisinde kullanılan anti VEGF ilaçlardır.

Bevacizumab, kolon kanseri tedavisinde kullanılan anti VEGF ilaçtır.

3. **Güçlü immunosüpresif etkisi nedeniyle Wegener granülömatozu ve romatoid artrit tedavisinde kullanılan antikanser ilaç aşağıdakilerden hangisidir?** (Nisan 2014 Orijinal)

A) Siklofosfamid
B) Busülfan
C) Melfelan
D) Mekloretamin
E) Bendamustin

Doğru cevap: A

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **İmmunosüpresif etkisi nedeniyle romatoid artrit ve ankilozan spondilit tedavisinde kullanılan antineoplastik ilaç aşağıdakilerden hangisidir?** (Nisan 2014 BENZERİ)
>
> A) Metotreksat
> B) Streptozosin
> C) Melfelan
> D) Karmustin
> E) Sisplatin
>
> ***Doğru cevap: A***

İmmünsüpresif etki amacıyla kullanılan antineoplastiklerin isimlerinin sorgulandığı orta zorlukta bir soru.

Siklofosfamid, immünsüpresif etkisi en yüksek olan alkilleyici antineoplastiktir. Wegener granülömatozu ve romatoid artrit, SLE, otoimmün hemolitik anemi ve antikora bağımlı saf kırmızı hücre aplazisinin tedavisinde kullanılır. Siklofosfamid tedavisi sırasında hemarojik sistit, pansitopeni, kardiyak toksite ve elektrolit imbalansı gözlenebilir.

Metotreksat immünsüpresif etkisi yüksek olan ve folik asit antimetaboliti olan bir antineoplastiktir. Romatoid artrit, psöriyatik artrit, ankilozan spondilit, polimyozit ve dermatomyozit tedavisinde kullanılır.

İmmünsüpresan etkili anti-neoplastikler	
• Siklofosfamid	• Azotiopirin
• Metotreksat	• Klorambusil
• Prokarbazin	• Prednizon

4. **Aşağıdaki immünosüpresif ajanlardan hangisi kalsineurin bağımlı fosfataz inhibisyonuna neden olur?** (Nisan 2004)

A) Glukokortikoid
B) Muromonab-CD_3
C) Azotiopürin
D) Takrolimus
E) Mikofenolat mofetil

Doğru cevap: D

Takrolimus ve siklosporin kalsinörinin fosfataz aktivitesini inhibe eden immünsüpresif ilaçlardır.

T-hücre aktivasyonunu azaltan immunsupresifler

İlaç	Etki yeri
Glukokortikoidler	DNA'daki glukokortikoid cevap elementi
Muromonab-CD3	T-hücre reseptör kompleksi (Antijen tanınmasını engeller)
Siklosporin	Kalsinörin (Fosfataz aktivitesini inhibe eder)
Takrolimus	Kalsinörin (Fosfataz aktivitesini inhibe eder)
Azatioprin	DNA (Yanlış nükleotid incorporasyonu)
Mikofenolat mofetil	İnozin monofosfat dehidrogenaz (Aktivetede azalma)
Daklizumab, Basiliksimab	IL-2 reseptörü (IL-2 ilişkili T-hücre aktivasyonu bloke olur)
Sirolimus	Hücre siklusundaki protein kinaz (mTOR)
Fingolimod	Sfingozin-1-fosfat reseptör agonisti
Abatacept, Belatacept	CTLA4 üzerinden CD28 kostimülan yolak inhibisyonu

5. **Aşağıdakilerden hangisi T-hücresi reseptör kompleksinin antijen tanımasını bloke ederek immünosupresyon yapar?** (Aralık 2010)

A) Glukokortikoidler **B)** Takrolimus
C) Muromonab-CD3 **D)** Basiliksimab
E) Sirolimus

Doğru cevap: C

Muromonab (Orthoclone OKT3) monoklonal antikorudur. T-lenfositlerin yüzeyinde bulunup bu hücrelerin antijeni tanımasını sağlayan CD3 (veya OKT3) reseptörlerine bağlanır ve bu reseptörleri bloke eder. *Detaylı bilgi için bir önceki sorunun açıklamasını inceleyiniz.*

6. **Aşağıdakilerden hangisi; IL-2 reseptör antikorudur ve bu reseptörlerin aracılık yaptığı T lenfosit aktivasyonunu engelleyerek immünosüpressif etki gösterir?** (Nisan 2004)

A) Deksametazon **B)** Talidomit
C) Metotreksat **D)** Siklosporin
E) Daklizumab

Doğru cevap: E

Daklizumab ve basiliksimab, IL-2 reseptörüne bağlanarak etkisini gösteren bir monoklonal antikordur. T lenfositlerinin IL-2 tarafından aktive edilmesini önler. Akut rejeksiyon durumlarında kullanılmaz. Yan etkisi azdır.

IL-2 Reseptörünü Hedef Alan İlaçlar

- Daklizumab
- Basilekmab

IL-2 Sentezini İnhibe Eden İlaçlar

- Takrolimus
- Siklosporin
- Sirolimus

TNF alfa'yı Hedef Alan İlaçlar

- İnfliksimab
- Etanersept

7. **IL-12 ve IL-23 sitokinlerine bağlanarak etki gösteren ve psöriazis tedavisinde kullanılan monoklonal antikor aşağıdakilerden hangisidir?** (Şubat 2018 Orijinal)

A) Ustekinumab **B)** Vedolizumab
C) Ranibizumab **D)** Palivizumab
E) Omalizumab

Doğru cevap: A

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Psöriazis tedavisinde kullanılan monoklonal antikor ve moleküler hedefi eşleşmelerinden hangisi doğrudur?** (Şubat 2018 BENZERİ)
>
> A) Ustekinumab - IL-12 ve IL-23, insan IgG1
> B) Vedolizumab – CD20, şimerik IgG1
> C) Ranibizumab – HER2, insan IgG1
> D) Palivizumab – VEGFR, insan IgG1 Fab
> E) Omalizumab – EGFR, insan IgG1
>
> ***Doğru cevap: A***

Son senelerin favori soruları monoklonal antikorlar olup bu sınavda da birden fazla soru çıkmıştır. İL-12 ve İL-23'e bağlanarak etki gösteren ve psöriazis tedavisinde yeri olan ilaç ustekinumab'dır.

Diğer seçeneklere bakacak olursak;

Vedolizumab inflamatuar bağırsak hastalıklarında kullanılmaktadır. Hedefi c4p7 integrin; insan IgG1

Ranibizumab senil makula dejenerasyonu tedavisinde kullanılmaktadır. Hedefi VEGFR, insan IgG1 Fab

Palivizumab respiratuar sinsityal virüs tedavisinde kullanılır. Hedefi RSV, insan IgG1

Omalizumab alerjik astım tedavisinde kullanılmaktadır. Hedefi IgE, insan IgG1

8. **Spesifik tedavilere cevap alınamayan Behçet üveiti, psöriazis, atopik dermatit ve romatoid artrit tedavisinde kullanılan ve nefrotoksik etkisi olan ilaç aşağıdakilerden hangisidir?** (Eylül 2004)

A) Paramomisin **B)** Metotreksat
C) Siklofosfamid **D)** Siklosporin
E) Klorambusil

Doğru cevap: D

Bu soruda belirleyici olan ilacın yan etkisidir. Nefrotoksisite, siklosporinde çok önemli bir yan etkidir.

SİKLOSPORİN

Otoimmün hastalıkların tedavisi: Ağır aktif romatoid artrit, diffüz toksik guvatr (Graves hastalığı), buna bağlı oftalmopati, uveit, biliyer siroz, ağır psöriazis, sistemik lupus eritematozus, Behçet hastalığı, tip I diyabet, myastenia gravis, multipl skleroz, otoimmün tipteki aplastik anemi, dermatomiyozit, polimiyozit, Crohn hastalığı, ülseratif kolit ve pemfigusun tedavisinde kullanılabilir.

Otoimmün hastalıkların tedavisinde önceki iki endikasyonda olduğundan **daha ufak normal dozda** (günde ağızdan 2.5-7.5 mg/kg gibi) verilir. En ciddi **yan etkileri** nefrotoksisite, nörotoksisite, tromboembolizm, hepatotoksisite ve hipertansiyondur. Daha az ciddi olanlar jinjiva hiperplazisi ve hipertrikozistir. En sık görülen (% 25-75) ciddi yan etkisi **böbrek bozukluğudur.**

9. **Ekulizumab aşağıdaki hastalıklardan hangisinin tedavisinde kullanılır?** (Şubat 2018 Orijinal)

   A) Paroksismal nokturnal hemoglobinüri
   B) Orak hücreli anemi
   C) Polisitemia vera
   D) Sideroblastik anemi
   E) Kronik demir eksikliği anemisi

Doğru cevap: A

> ***Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:***
>
> **Aşağıda yer alan ilaç-endikasyon eşleşmelerinden hangisi doğrudur?** (Şubat 2018 BENZERİ)
>
> A) Paroksismal nokturnal hemoglobinüri – Ekulizumab
> B) Orak hücreli anemi - Rituksimab
> C) Polisitemia vera - Omalizumab
> D) Sideroblastik anemi - Ranibizumab
> E) Kronik demir eksikliği anemisi - Piridoksin
>
> ***Doğru cevap: A***

Monoklonal antikorlar son yılların önemli ilaçlarını oluşturmakta bu nedenle de hemen her TUS'da bir soru almaktadır.

Ekulizumab humanize IgG monoklonal antikorudur. Komplemanın C5 komponentine bağlanır. **Paroksismal nokturnal hemoglobinüri** ve atipik hemolitik üremik sendrom için ruhsatlıdır.

Orak hücreli anemi tedavisinde, hemoglobin F yapımını artıran ajanlar kullanılır. Hidroksiüre bunlardan birisidir.

Polisitemia vera miyeloproliferatif hastalıklar terimiyle anılan hastalıklardan biridir. Hidroksiüre kullanılır.

Sideroblastik anemideki genel anormallik kemik iliğindeki eritroid hücrelerde hem biyosentezindeki bozulmadır. Eritroid hiperplazi gelişeceğinden folik asit desteği ile birlikte piridoksin kullanılır.

Kronik demir eksikliği anemisi tedavisinde, oral yoldan ferroz sülfat, ferroz glukonat ve ferroz fumarat, parenteral yoldan ise demir dekstran, demir-sukroz kompleksi ve sodyum ferrik glukonat kompleks kullanılır.

İmmünmodülatör İlaçlar İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Takrolimus, FKBP-12'ye, siklosporin ise siklofiline bağlanarak kalsinörini inhibe eder.**
2. **Aşağıdakilerden hangisi böbrek nakli sonrasında kullanılan nefrotoksik etkiye sahip immünosupresif bir ilaçtır...**Takrolimus (Takrolimus ve siklosporinin en önemli yan etkisi nefrotoksisitedir.)
3. **Greyfurt suyu (CYP inhibitörü) siklosporin etkinliğini artırır.**
4. **FK-binding proteine (FK bağlayıcı proteine / FKBP) bağlanarak kalsinorin aktivitesini baskılamadan, mTOR'u (moleküler target of rapamisin) bloke ederek etki oluşturan immünsüpresan ilaçlar...** Evereolimus ve sirolimus (rapamisin)
5. **Anti-CD20 monoklonal antikorlar...** Rituksimab, ofatumumab, ibritumomab, tositumumab ve ocrelizumab
6. **Gemtuzumab, anti-CD33 monoklonal antikordur ve akut myeloblastik lösemi tedavisinde kullanılır.**
7. **Alemtuzumab anti-CD52 monoklonal antikordur, B hücreli kronik lenfositik lösemi ve multipl skleroz tedavisinde kullanılır.**
8. **Efalizumab, alefacept, ustekinumab, secukinumab psöriyazis tedavisinde kullanılır.**
9. **Efalizumab, LFA-1'in CD11a zincirini hedefleyen bir monoklonal antikordur. LFA-1'e bağlanarak, LFA-1 ile ICAM arasındaki etkileşimi bozar.**
10. **Alefacept, T lenfosit üzerindeki CD2 bölgesine bağlanarak LFA-3 (lenfosit fonksiyonu ile ilgili antijen) ile CD2 arasındaki etkileşimi inhibe eder.**
11. **Ustekinumab, IL 12 ve IL23 antagonistidir.**
12. **Secukinumab, IL17A antagonistidir.**
13. **Chron da kullanılan, anti alfa4 integrin monoklonal antikorlar...** Natalizumab,vedolizumab (Natalizumab, multiple sklerozda da kullanılır.)
14. **Lenfositlerin, lenfatik sistemden kana resirküle olmalarını engelleyen, T veya B hücre fonksiyonlarını etkilemeyen, multipl skleroz da kullanılan, sfingozin 1-fosfat reseptör agonisti modülatörü ilaç...** Fingolimod
15. **Multipl skleroz tedavisinde kullanılan ilaçlar...** Dimetil Fumarat, Glaritamer Asetat, Fingolimod, Alemtuzumab, Natalizumab, Ocrelizumab, Tecfidera, Mitoksantron, Siklofosfamid, Azatiopurin, Glulokortikoidler, Takrolimus, İnterferon beta, Teriflunomid, Fampiridin
16. **Fampridin, multipl skleroz tedavisinde kullanılır, potasyum kanal blokörüdür, demiyelinize aksonlarda impulsun kondüksiyonunu kolaylaştırır, yürüme hızını arttırır.**
17. **Multipl sklerozda kim kullanılmaz...** INF alfa, INF gama
18. **Levamizol, immünstimülan bir ilaçdır. Nematod tedavisinde kullanılır. Stage C kolon kanserinde 5-FU ile kombine olarak kullanılır. Romatoid artrit tedavisinde faydalıdır.**
19. **Aldeslökin, T-hücresi büyüme hormonu adı da verilir. T-lenfositlerin proliferasyonunu artırır. Metastatik renal hücreli karsinom ve malign melanom tedavisinde kullanılır. Kapiller sızıntı sendromuna yol açması önemli bir yan etkisidir.**
20. **Talidomid, lenalidomid, pomalidomid; T hücrelerin antijenik ve mitojenik etkilere verdikleri yanıtta değişikliğe yol açar. Eritema nodosum leprozum ve multiple myelomda kullanılır.**

TOKSİKOLOJİ

1. **Aşağıda verilen, ajan ve bu ajanla zehirlenme hâlinde kullanılan antidot eşleştirmelerinden hangisi yanlıştır?** (Ağustos 2017 Orijinal)

   A) Narkotik analjezikler - Nalokson
   B) Benzodiyazepinler - Flumazenil
   C) Metanol - Etanol
   D) Asetaminofen - Asetilsistein
   E) Siyanür – Sodyum bikarbonat

Doğru cevap: E

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Aşağıda ajan ve antidotu eşleştirmelerinden hangisi yanlıştır? (Ağustos 2017 BENZERİ)

A) Demir - Deferoksamin
B) Organofosfatlı insektisit - Pralidoksim
C) Beta blokör - Glukagon
D) Metanol - Fomepizol
E) Siyanür – Piridoksin

Doğru cevap: E

Zehirlenmeler durumunda hangi antidotların kullanıldığı TUS için bilinen bir soru formatıdır. Şu ana kadar birçok antidot sorulmasına karşın siyanür yeni bir soru olarak düşünülebilir.

Siyanür zehirlenmesi durumunda hidroksikobalamin (Vitamin B_{12}) kullanılır. Hidroksikobalamin siyanür ile birleşerek toksik olmayan siyanokobalamine döner. Tiyosülfat da sülfür donörü olarak siyanür metabolizmasını hızlandıran bir diğer ajandır.

Asetilsistein, asetaminofen zehirlenmesinde kullanılır.

Sodyum bikarbonat, trisiklik antidepresanlar ya da sodyum kanal blokajı ayapan ajanlarla olan zehirlenmede kullanılır.

Pridoksin (B6 vitamini), izoniazide bağlı gelişen B vitamini eksikliğinde kullanılır.

Glukagon, beta adrenerjik reseptör antagonstleri olan zehirlenmelerde kullanılır.

Diğer zehirlenmeler ve antidotları aşağıdaki tabloda sunulmuştur.

Zehirlenmeler ve antidotlar

İlaç zehirlenmesi	Kullanılan antidotlar
Asetaminofen	N-Asetilsistein
Organofosfatlı insektisid	Atropin+ Pralidoksim
Trisiklik antidepresan	Sodyum bikarbonat
Kalsiyum kanal blokörleri, florid	Kalsiyum glukonat / Glukagon*
Demir	Deferoksamin
Digoksin	Digoksin antikoru (Digibind)
Teofilin / Kafein / Metaproterenol	Esmolol
Metanol / Etilen glikol	Etanol+ Fomepizol
Benzodiazepin	Flumazenil
B blokör	Glukagon
Narkotik (morfin)	Nalokson
Karbon monoksid	Oksijen
Karbamatlı insektisid	Atropin
Antikolinesteraz etkili ilaçlar	Atropin
Antimuskarinik etkili antikolinerjikler (atropin, skopolamin, fenotiazin türevi antipsikotikler)	Fizostigmin
Tentürdiyot zehirlenmesi	Nişasta lokal antidot olarak kullanılır
Siyanür zehirlenmesi	Hidroksikobalamin / Amilnitrit / Tiyosülfat
Sülfonilüreye bağlı hipoglisemi	Oktreotid
İzoniazid konvülziyonu	Piridoksin
Kalsiyum kanal blokörü	Yüksek doz insülin
İlaca bağlı distoni	Benztropin/difenhidramin
Na+ kanal blokajı yapan ilaçlar	Sodyum bikarbonat
Valproik asid hiperamonyemisi	Karnitin
Methomoglobinemi	Metilen mavisi
Kumarin, indanedion	K1 vitamini (Fitonadion)
Çıngıraklı yılan	Krotalid polivalen immün Fab

* Kardiyak depresyonu düzeltmek için kullanılır.

2. **Aşağıdakilerden hangisi** "cutis laxa" **oluşturabilir?** (Nisan 2003)

A) Penisilamin
B) Propiltiyourasil
C) Dietilstilbesterol
D) Karbamazepin
E) Lityum

Doğru cevap: A

Penisilamin kullanan hastalarda ürtiker, makülopapüler döküntü, pemfigoid lezyonlar, cutis laxa gibi cilt lezyonları, lökopeni, aplastik anemi ve agranülositoz gibi hematolojik yan etkiler, proteinüri ve hematüri gibi nefrotoksik yan etkiler görülebilir.

"Gebelikte teratojen veya kullanımı sakıncalı olan ilaçlar" başlıklı tabloya bakınız.

3. **Aşağıdaki ilaçlardan hangisi; emziren kadında bebek için en az sakıncalıdır?** (Eylül - 2001)

A) Diazepam
B) Metimazol
C) Lityum
D) Kalp glikozidleri
E) Atorvastatin

Doğru cevap: D

Dijitallerin (kalp glikozidlerinin) gebelerde ve emziren annelerde güvenli olduğu gösterildi. Bir önceki sorunun açıklamasına bakınız...

4. **Aşağıdakilerden hangisi beta adrenerjik reseptör agonistlerine dirençli beta adrenerjik reseptör blokörleri ile zehirlenmede kullanılan bir antidottur?** (Eylül 2003)

A) Fentolamin
B) Terbutalin
C) Pindolol
D) Glukagon
E) Atropin

Doğru cevap: D

Gebelikte teratojen veya kullanımı sakıncalı olan ilaçlar

İlaç	Endikasyon	Yan etki
Aminopterin	Antineoplastik	Multipl anomali
Karbamazepin, Valproat	Epilepsi	Nöral tüp defekti
Fenitoin	Epilepsi	Fetal hidantoin sendromu
Lityum	Mani	Ebstein anomalisi
Metotreksat	Romatoid artrit	Multipl anomali
Metronidazol	Amip	Mutasyon
Mizoprostol	Gastrit	Möbius sendromu
Penisilamin	Wilson hastalığı	Kutis laksa
Varfarin	Koagülasyon	Hipoplastik nazal köprü, Kondrodisplazi
Tetrasiklin	Enfeksiyon	Kemik ve dişlerde diskolorizasyon
Streptomisin	Tüberküloz	N.vestibulocochlearis toksisitesi
Sulfonamidler	Enfeksiyon	Kern ikterius, G6PD eksikliğinde hemoliz
Propiltiyourasil, Metimazol, İyot	Hipertiroidi	Konjenital guatr, Hipotiroidi
İsotretionin	Akne	Yüz anomalisi
ACE inhibitörü	Hipertansiyon	Renal hasar
Amfetamin	Narkolepsi	Gelişim bozukluğu
Sulfonilüreler (Klorpropamid)	Diyabetus mellitus	Neonatal uzamış hipoglisemi
Benzodiazepin, Barbitürat	Hipnosedatifler	Fetal bağımlılık
Kokain	Psikostimülan	Spontan abortus, Abruptio plasenta
Dietilstibestrol (DES)	Abortus	Vajinal anenozis, Vajina adenokarsinom
Sigara	Psikostimülan	Prematürite, İntrauterin gelişme geriliği
Terbutalin, Ritodrin	Preterm eylem	Taşikardi
Magnezyum sülfat	Preterm eylem	Solunum depresyonu, Mekonyum plug, Hipotoni
Tiazidler	Hipertansiyon	Neonatal trombositopeni
Asetazolamid	Hipertansiyon	Metabolik asidoz
Asebutolol, Atenolol		IUGR, Hipotansiyon, Bradikardi
İndometazin, İbuprofen	Ağrı	Oligohidroaminios, Pulmoner hipertansiyon
Aspirin	Ağrı	Uzamış gebelik, Neonatal kanama
Edrofonyum, Pridostigmin	Miyasteni	Transient kas güçsüzlüğü
Opioid, Benzodiazepin, Barbitürat		SSS depresyonu, Hipotoni

Beta blokör zehirlenmesinde; kardiyak etkileri antagonize etmek ve hipoglisemiyi düzeltmek için beta mimetikler veya glukagon kullanılır.

GLUKAGON

- Kan şekeri düzeyini yükseltir
- Kalpe pozitif inotropik/kronotropik etkisi vardır
- Bağırsak düz kaslarını gevşetir

Endikasyonları

- Dirençli hipoglisemi
- Beta blokör intoksikasyonu
- Kalsiyum knal blokörü intoksikasyonu
- Tip I DM tanısında provokasyon testi olarak
- Radyolojik olarak bağırsakların görüntülenmesini kolaylaştırmak için

5. Aşağıdakilerden hangisi santral etkiyle emezise neden olduğu için; intoksikasyonlarda ilaç maruziyeti azaltmak için kullanılabilir? (Eylül 2003)

A) İpeka B) Skopolamin
C) Difenhidramin D) Klorpromazin
E) Apomorfin

Doğru cevap: E

Zehirlenme olgularında kusturma işlemi (kontrekdike durum yoksa) ne kadar erken dönemde uygulanırsa, o kadar etkili olacaktır. Apomorfin emesis oluşturmak için kullanılabilen bir ajandır.

Klorpromazin bir antipsikotiktir. Dopamin antagonisti etkisi vardır. Antiemetik etkinliğe sahiptir. **Skopolamin** hareket hastalığı tedavisinde transdermal olarak kullanılan antimuskarinik ilaçtır. **Difenhidramin** birinci nesil antihistaminiktir.

EMETİK İLAÇLAR

- **İpeka Şurubu:** Kusturucu etkisi içinde bulunan emetinin mide mukozasını tahrişine bağlıdır.
- **Apomorfin**: Bulantı kusma merkezi (KTZ) de dopamin D_2 reseptörlerini uyararak kusmaya neden olur.

6. Kaza ile veya intihar amacıyla tentürdiyot içildiğinde; kullanılabilecek lokal antidot aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 2004)

A) Desferroksamin B) Fizostigmin
C) Nişasta D) Sirke
E) Gümüş nitrat

Doğru cevap: C

Tentürdiyot sık kullanılan bir dezenfektandır. İçindeki iyot protein çöktürücü etkisi nedeniyle sitotoksik etki yapar. Akut zehirlenmelerde süt ve nişasta tedavide kullanılır.

Desferroksamin demir intoksikasyonunda kullanılır.

Fizostigmin santral etkili antikolinesterazdır.

LOKAL ANTİDOT İLE TEDAVİ

Zehirler ve antidotları

Zehir	Antidot	Etkileşim
• Na^+ hipoklorit • Fenol • Baryum klorür • Gümüş nitrat • İyot • Formaldehit	• Na^+ tiyosülfat • Zeytinyağı • Mg sülfat • Yemek tuzu • Nişasta • Amonyaklı su	• İnaktivasyon • Absorbsiyonun azaltılması • Presipitasyon • Presipitasyon • Kompleks oluşumu • İnaktivasyon
Morfin, striknin ve fizostigmin gibi alkaloidler	Potasyum permenganat solüsyonu (ya da tendürdiyotlu su)	İnaktivasyon (oksidleme)

7. Pralidoksim aşağıdakilerden hangisinin neden olduğu zehirlenmelerde antidot olarak kullanılır? (Eylül 2004)

A) Arsenik B) Trisiklik antidepressanlar
C) Nikotin D) Siyanür
E) Organofosfatlı insektisidler

Doğru cevap: E

Soru organofosfat intoksikasyon tedavisini sorgulamaktadır. Birçok kez sorulmuş ve her zaman sorulma potansiyeli olan bir konudur. Tüm ayrıntılarıyla bilinmesi gerekir.

ORGANOFOSFAT ZEHİRLENME TEDAVİSİ

1. Genel Önlemler

- **Maruziyeti sonlandır:** Elbiselerini çıkarma, cilt ve müköz membranları su ile yıkama
- **Solunuma yönelik:** Endotrakeal aspirasyon, yapay solunum yapılır ve oksijen verilir
- **Persistan konvülziyon gelişirse:** Diazepam verilir
- Şok tedavisi uygulanır
- Akomodasyona bağlı gelişen baş ağrısı için göze atropin damlatılabilir

2. Kolinesteraz Reaktivatörleri

- Özellikle henüz irreversibl etkinin başlamadığı ilk 2-4 saat içinde etkilidirler
- **Santrale geçemeyenler: Pralidoksim (PAM),** Obidoksim
- **Santrale geçebilen:** Diasetilmonoksim (DAM)'dir

3. Antikolinerjik Etki Oluşturmak İçin

- **Atropin:** Hastayı ölüme iten pulmoner ve kardiyak etkileri antagonize etmek için verilir.
- Ağız kuruluğu gelişip, miyozis düzelinceye kadar intravenöz infüzyonu yapılır.

8. Annesi tarafından saç bitini önlemek için evdeki böcek ilacıyla başı yıkanan ve bilinci kapalı olarak hastaneye getirilen bir çocukta ilk yapılması gerekenler arasında aşağıdakilerden hangisi yer almaz? (Eylül 2005)

A) Mekanik ventilasyonunun sağlanması
B) İntravenöz fizostigmin uygulanması
C) Üstündeki kıyafetlerin çıkarılması
D) İntravenöz atropin uygulanması
E) İntravenöz pralidoksim infüzyonu

Doğru cevap: B

Soruda organik fosfor zehirlenmesi tanımlanmaktadır. Ayrıntılı bilgi için bir önceki sorunun açıklamasını inceleyiniz. Fizostigmin; organofosfatlar gibi parasempatomimetik ilaçtır.

İntoksikasyonda Fizik Muayene Bulguları & Nedenleri

- **Hipotansiyon:** Trisiklik antidepresan, Trazo- don, Keutiapin, Vazodilatatörler
- **Hipertansiyon:** Amfetamin, Kokain, Antikolinerjikler
- **Taşikardi:** Sempatomimetikler (Kokain, Amfetamin), Antikolinerjikler
- **Bradikardi:** Opoidler, Kolinerjikler (Organofosfatlar), Kalsiyum kanal blokörleri
- **Hipertermi:** Sempatomimetikler, Salislat
- **Hipotermi:** Santral sinir sistemi depresanları
- **Miyozis:** Opoid, Klonidin, Organofosfat
- **Midriazis:** Amfetamin, Kokain, Atropin, LSD (Liserjik asit dietilamid), Antikolinerjikler
- **Terleme:** Organofosfat, Nikotin
- **İkteri:** Asetaminofen, Mantar zehirlenmesi
- **Konvülziyon:** Amfetamin, Kokain, Teofilin, İzoniazid, Difenhidramin
- **Diaforezis:** Sempatomimetikler, Salisilat

9. Gebe kadınlarda kullanımı kontrendike olan statin türevi hipolipidemik ilaçların risk kategorisi aşağıdakilerden hangisidir? (Nisan 2010)

A) A grubu
B) B grubu
C) C grubu
D) D grubu
E) X grubu

Doğru cevap: E

Amerika'da FDA (Food Drug Administration) tarafından yapılmış olan, ilaçların gebelikte taşıdıkları risk kategorisi sorgulanmıştır.

FDA tarafından yapılan bu sınıflama, deney hayvanlarında yapılan teratojenite testlerine ve (varsa) gebe kadınlarda yapılan kontrollü-klinik çalışmalara dayanmaktadır.

Tüm gruplar içerisinde, ilacın taşıdığı risk, potansiyel yararın üzerinde olduğu için **gebe kadınlarda kullanımın kesin kontrendike** olduğu grup **X** grubudur. X grubu ilaçlar gebelerde veya gebelik planlayan kadınlarda kontrendike olan ilaçlardır. **Statin grubu ilaçların gebelik kategorileri X'dir.**

Gebelikte ilaçların teratojenite sınıflaması

	Hayvanda Teratojenite	İnsanda Teratojenite	Kullanım
A grubu	Yok	Yok	Güvenilir
B grubu	Yok	Bilinmiyor	Kullanılabilir
	Var	Yok	
C grubu	Var	Bilinmiyor Kabul edilebilir sınırlar	Fayda fazla ise (fetus için)
D grubu	Var	Var	Fayda fazla ise (anne için)
X grubu	Var	Var	Fayda daha az (Kontrendike)

"Gebelikte bazı ilaçların kategorisi" başlıklı tabloya bakınız.

10. Aşağıdakilerden hangisinin kronik maruziyetinde bilişsel işlevlerde bozulma, periferik nöropati, anemi, nefropati, reprodüktif toksisite ve hipertansiyon bulguları görülür? (Nisan 2015 Orijinal)

A) Civa
B) Gümüş
C) Kurşun
D) Arsenik
E) Kadmiyum

Doğru cevap: C

Gebelikte bazı ilaçların kategorisi

A grubu	B grubu	C grubu	D grubu	X grubu
• Folik asit • Demir sülfat • Levotiroksin • MgSO4 • Vitamin	• Penisilinler • Makrolidler • Buspiron • Sefalosporinler	• Zolpidem • Zaleplon • Lubiproston • Ramelteon • Streptomisin	• Tetrasiklinler • Valroik asit • Streptomisin • Lityum • Fenitoin • Paroksetin	• Talidomid • Dietilstilbestrol • Varfarin • İsotretionin • Bosentan • Lenalidomid • Topiramat

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Aşağıdaki maddelerden hangisi ile olan zehirlenmede, kemikte diafizde transvers çizgilenme, idrarda koproporfirin III atılımında artış, ensefalopati, hipokrom mikrositer anemi, kas güçsüzlüğü ve interstisyel nefropati gibi bulgular görülür? (Nisan 2015 BENZERİ)

A) Talyum
B) Brom
C) Egsoz dumanı
D) Gümüş
E) Flor

Doğru cevap: C

Ağır metal zehirlenmesi sonucu oluşan klinik tablo bilgisini ölçen bir sorudur.

Egzos dumanı yüksek oranda kurşun içerir. Kurşun zehirlenmesi tablosu, sorudaki semptomlara en fazla uygunluk gösterendir. Kronik kurşun maruziyeti sonrasında:

Kan: Kurşun hem oluşumunu bloke eder ve hipokrom mikrositer anemi oluşturur.

SSS: Ensefalopati tablosu oluşur. Kurşuna maruz kalan çocuklarda ilerleyici zihinsel hasar ve bilişsel işlevlerde bozulma gözlenebilir. Öğrenmeyi ciddi biçimde engeller.

Periferik nöropatiler ve erkekte infertiliteye neden olur.

Kan basıncı ve kan kurşun konstantrasyonu arasında ilişki tanımlanmıştır.

GIS: İntestinal spazm, ağızda metalik tad.

Sinir-Kas kavşağı: Nöromüsküler sendrom (kurşun felci), kas güçsüzlüğü (özellikle ekstensör ve ekstraoküler kaslarda) ve düşük ayak.

Renal: İdrarla koproporfirin III atılımı artar. Kronik maruziyette geri dönüşümsüz interstisyel nefropati yapar.

Kemik: Diafizde transvers çizgilenmeler oluşur. Kemikte kalsifikasyonu bozar.

Civa zehirlenmesi: parestezi, ataksi, görme bozuklukları, dizartri, işitme bozuklukları, tremor, EEG değişiklikleri, periferik nöropati, jinjivit, nefrotik sendrom

Gümüş zehirlenmesi: mide ve karın bölgesinde sancılar, nefes darlığı ve taşikardi

Arsenik zehirlenmesi: Cilt pigmentasyonu ve hiperkeratoz oluşur. Nefeste sarımsak kokusu, kanser gelişim sıklığında artış (deri ve akciğer) bildirilmiştir.

Kadmium zehirlenmesi: Amfizem ve pulmoner fibrozis (kadmiyum; α1-antitripsin'i inhibe eder), hipertansiyon, osteomalasi, testiküler nekroz, kanser gelişim riskinde artış.

Talyum zehirlenmesi: Alopesi, motor ve sensoriyal nöropati

Brom zehirlenmesi: Ciltte pigmentasyon,akne, psikoz

Flor zehirlenmesi: Osteoskleroz ve kortikal kalınlaşma, ekzostoslar

Toksikoloji İle İlgili Sorulabilecek Önemli Bilgiler

1. **Kurşun, arsenik, civa ve altın zehirlenmesi tedavisinde kullanılan ilaç hangisidir...** Dimerkaprol
2. **Dimerkaprol, sülfidril gruplarına bağlanarak metal iyonlarının doku proteinlerine bağlanmasını önler ve böylece atılımlarını arttırır. Akut vakalarda kullanılır. Kronik kullanımda arsenik ve civanın SSS'ye dağılımını arttırdığı için önerilmez.**
3. **Dimerkaprolün suda çözünen ve yan etkileri daha az olan analogları...** Unithıol ve suksımer
4. **Benzen kemik iliği depresyonu ve aplastik anemi yapar.**
5. **Arsenik akut zehirlenme de guillain barre benzeri periferik nöropati ve hemorajik gastroenterit, kronik zehirlenmede ise cilt pigmentasyonu, hiperkeratoz ve nefeste sarımsak kokusu oluşturur.**
6. **Siyanür zehirlenmesinde badem kokusu olur.**
7. **Kadmiyumun kronik zehirlenmesinde (itai-itai hastalığı); alfa-1 antitripsin inhibe olduğu için amfizem görülür. , Ciddi osteomalazi, iskelet sistemi değişiklikler ve kemiklerde kırıklar oluşabilir. Ayrıca hipertansiyon ve testiküler nekrozda görülür.**
8. **Bakır şelatörleri; penisilamin ve trientindir.**
9. **Parenteral yolla kullanılan demir şelatörü deferoksamin, oral yolla kullanılan demir şelatörü ise deferasiroksdur.**
10. **Baca temizleyicilerinde polisiklik aromatik hidrokarbon maruziyetine bağlı skrotum kanseri görülür.**
11. **Aflatoksin, hepatoma oluşturur.**
12. **Radon ve berilyum akciğer kanserine enden olur**
13. **Minimata hastalığında görme alanı defekti meydana gelir ve hastalığın etkeni organik civa bileşikleridir.**
14. **Akut tabloda böbrek yetmezliği belirtilerinin ön planda olduğu, kronik zehirlenme tablosunda tremor, stomatit ve eretizm (aşırı utangaçlık ve kızarıklık) ile karakterize olan işitme ve görme bozukluğuna neden olan ağır metal hangisidir...** Civa
15. **Selenyum eksikliğinde kardiyomyopati gözlenir.**
16. **Prenatal dönemde talidomide maruz kalanda fokomeli oluşur.**

VİTAMİNLER

1. B12 vitaminiyle ilgili aşağıdaki ifadelerden hangisi doğrudur? (Nisan 2015 Orijinal)

A) İntravenöz yoldan uygulanması tercih edilir.
B) İleumdan aktif transportla emilir.
C) Eksikliğin çoğu zaman diyetle yetersiz alınmasına bağlıdır.
D) Dihidrofolat redüktaz enziminin kofaktörüdür.
E) Eksikliğinde gelişen nörolojik bozukluklar folik asit kullanımıyla düzeltilebilir.

Doğru cevap: B

Bu soru, başka bir hoca tarafından şöyle de sorulabilirdi:

Aşağıda B12 vitaminiyle ilgili verilen ifadelerden hangisi yanlıştır? (Nisan 2015 BENZERİ)

A) Oral, intravenöz, intranazal yoldan kullanımı vardır.
B) Vücutta depolanmaz.
C) Metilmalonil KoA izomeraz enziminin kofaktörüdür
D) Omeprazol kullananlarda eksikliği görülebilir.
E) Eksikliğinde nörolojik bulgular gözlenir

Doğru cevap: B

B_{12} vitamini hakkında genel bilgiyi ölçen bir sorudur.

Mide tarafından sentezlenen intrensek faktör, B_{12} vitamini ile kompleks oluşturur ve sonrasında distal ileumdan aktif bir transport sistemi ile absorbe edilirler. Bu nedenle B seçeneği doğrudur.

B_{12} vitamini, siyanokobalamin ve hidroksikobalamin şeklinde intramüsküler yoldan kullanılır. Oral B_{12} ve intrensek faktör kompleksi B_{12} eksikliği tedavisinde kullanılmaz ancak enjeksiyonu tolere edemeyen pernisyöz anemide oral B_{12} kullanılabilir. Parenteral B_{12} kullanımı sonrasında remisyona girmiş pernisyöz anemili hastalarda, B_{12}'nin intranazal kullanımı da vardır.

B_{12} vitamini vücutta özellikle karaciğerde önemli miktarda depo edilir.

B_{12} eksikliğinin, diyetle alımda yetersizliğe bağlı olması yaygın bir durum değildir. Eksiklik daha çok ya intrensek faktör eksikliğine ya da distal ileumdaki absorpsiyonunun bozulmasına bağlıdır.

B_{12}'yi kofaktör olarak kullanan temelde iki enzim sistemi vardır: (1) B_{12} öncelikle folat metabolizmasında esansiyel olan metionin sentaz reaksiyonunun kofaktörüdür. Metiyonin sentaz, 5-metil-THF'ın metil grubunun homosisteine transferini kolaylaştırarak metiyonin oluşumunu sağlayan bir enzimdir, homosisteinin metiyonine dönüşümünde rol oynar ve kofaktör olarak B_{12} (kobalamin)'ye ihtiyaç duymaktadır. Metiyonin sentaz eksikliği olan hastalarda 5-metil-THF birikir. (2) B_{12} ayrıca metilmalonil KoA'dan süksinil KoA oluşumunda rol alan metilmalonil KoA izomeraz enziminin kofaktörüdür. Dihidrofolat redüktaz (DHFR) enzimi, dihidrofolatın tetrahidrofolata redüksiyonunu sağlayan enzimdir ve B_{12} vitamini direkt olarak bu enzimin kofaktörü olarak görülmemektedir.

Diğer yandan, diyetle alınan ve depolanmış folatın (N-metiltetrahidrofolat), tetrahidrofolata (folat kofaktörlerinin prekürsörüne) dönüşümünde dolaylı olarak B_{12} vitamini de rol oynar. Özellikle tetrahidrofolat eksikliği DNA sentezi için gerekli pürinlerin yapımını önler. Bu biyokimyasal yolak, B_{12} vitamini ile folik asid metabolizması arasındaki ilişkiyi gösterir. Bu nedenle, B_{12} eksikliğinin yarattığı megaloblastik anemi, yüksek miktarda folik asid alımı ile kısmen düzeltilebilir. Ancak folik asid verilmesi, B_{12} eksikliğindeki nörolojik bozuklukları düzeltmez. Çünkü nörolojik sorunların nedeni metionin sentezi yolunun bozulması ve homosistein birikmesidir. B_{12} vitamini homosisteinin metiyonine dönüşümünde kofaktör olarak rol oynamaktadır.

Metformin, PPI (Omeprazol, Lansoprazol v.b), Nitröz oksit, Kolşisin Vitamin B_{12} eksikliği yapar.

2. Aşağıdaki vitaminlerden hangisi, epitel hücre diferansiyasyonunu ve proliferasyonunu düzenleyerek bu hücrelerde kanser gelişme riskini azaltabilir? (Eylül 2004)

A) Retinoik asit
B) Vitamin K
C) Biotin
D) Kolin
E) İnozitol

Doğru cevap: A

A vitamini vitamerleri insanda antineoplastik terapötik etkinlik gösterdiği için, tretinoin akut miyeloid löseminin promiyelositik tipinde kullanılmaktadır. Bu vitaminin, epitel hücreleri yanında diğer hücrelerin de normal büyemesinde ve farklılaşmasında rol oynadıkları ve kimyasal etkenlere, radyasyona veya viruslara bağlı olarak deneysel kanser oluşmasını önledikleri (profilaktik etkinlik) gösterilmiştir. Ancak vitamin A'nın özellikle sigara içen kişilerde akciğer kanser riskini arttırdığını gösteren pekçok yayın da vardır.

3. Aşağıdaki vitaminlerden hangisinin eksikliğinde rodopsin düzeyi azalır? (Nisan 2010)

A) Vitamin A
B) Vitamin B
C) Vitamin C
D) Vitamin D
E) Vitamin E

Doğru cevap: A

A vitamini, çomak ve koni hücrelerindeki görme pigmentlerinin bir bileşenidir.

Retinadaki çomak hücrelerinin görme pigmenti olan rodopsin, opsin proteinine özel olarak bağlanmış olan 11-cis retinalden oluşur. Rodopsin ışığa maruz kaldığında, görme pigmentinin renksizleşmesiyle sonuçlanan bir dizi fotokimyasal izomerizasyonlar olur ve all-trans retinal ile opsin sağlanır. Bu işlem bir sinir uyarısına sebep olur ve uyarı optik sinirlerle beyine taşınır. Rodopsinin rejenere olması, all-trans retinalin tekrar 11-cis retinale izomerizasyonunu gerektirir.

Rodopsinden salındıktan sonra trans retinal, 11-cis retinale izomerleştirilir, bu da rodopsini oluşturmak üzere kendiliğinden opsinle birleşir, böylece döngü tamamlanır.

Vitamin A eksikliğinin en erken göz bulgusu karanlık adaptasyonunun bozulmasıdır.

4. **Pernisiyöz aneminin tedavisinde aşağıdakilerden hangisi tercih edilmelidir?** (Aralık 2010)

   A) Oral demir
   B) Oral folik asit
   C) Eritropoietin
   D) Parenteral demir
   E) Parenteral vitamin B_{12}

Doğru cevap: E

Pernisiyöz anemide vitamin B_{12} preparatları tercih edilir.

"Vitaminler" başlıklı tabloya bakınız.

Anemi Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

- ✓ Kronik böbrek yetmezliğine bağlı anemide: Eritropoetin preperatları
- ✓ Sideroblastik anemide: Pridoksin
- ✓ Megaloblastik anemide: Folik asit
- ✓ Pernisyöz anemide (Megaloblastik anemi + Nöropati): Vitamin B_{12} preperatları
- ✓ Orak hücreli anemide: Hidroksiüre (Fetal hemoglobini arttırmak için verilir. Ribonukleotid redüktazı inhibe eder.), Pentoksifilin (Kan akışkanlığını arttırmak için) kullanılır

Vitamin eksikliği nedenleri

Vitamin	Eksiklik Nedenleri
Tiamin	• Alkolizm • Kronik diüretik kulllanımı • Hiperemezis
Niasin	• Alkolizm • Vitamin B6 eksikliği • Riboflovin eksikliği • Triptofan eksikliği
Vitamin B6	• Alkolizm • İzoniazid
Folik asit	• Alkolizm • Sulfasalazin • Primetamin • Triamteren
Vitamin B_{12}	• Gastrik atrofi (Pernisyöz anemi) • Terminal ileum hastalığı • İleri vejeteryanlık • Asit azaltan ilaçlar • Total gastrektomi
Vitamin C	• Alkolizm • Sigara
Vitamin A	• Alkolizm • Yağ malabsorbsiyonu • Kızamık • Protein-enerji malnütrisyonu
Vitamin D	• Yaşlılık • Yetersiz güneş ışığı maruziyeti • Derin pigmente cilt
Vitamin E	• Yağ malabsorbsiyonu • Absorbsiyonda genetik anomali
Vitamin K	• Yağ malabsorbsiyonu • Karaciğer hastalığı • Antibiyotik kullanımı

Vitaminler		
Vitamin	**Fonksiyon**	**Eksiklik Bulguları**
	Yağda Eriyenler	
Vitamin A	• Görme pigment komponentidir • Epitelin özelleşmesini sağlar • Enfeksiyona direnç sağlar • İto hücrelerinde depolanır	• Gece körlüğü • Bitot lekeleri • Kserophtalmi • Keratomalazi • Skuamöz metaplazi • Enfeksiyonlara duyarlılık • İlk karanlığa adaptasyonda gecikme gelişir
Vitamin D	• Kalsiyum ve fosforun intestinal emilimini sağlar • Kemik mineralizasyonunda görevlidir	• Çocukta raşitizm • Erişkinde osteomalazi
Vitamin E	• Major antioksidanlardandır • Serbest radikallerin etkisini tamponlar	• Spinoserabellar dejenerasyon • Periferik nöropati • Spinoserebellar ataksi
Vitamin K	• Karaciğerde pıhtılaşma faktörlerinin (faktör 2, 7, 9, 10 ve protein C) gama-karboksilasyonunun kofaktörüdür	• Kanama diatezi • Uzamış PT
	Suda Eriyenler	
Vitamin B1 (Tiamin)	• Pirofosfat gibi dekarboksilasyon reaksiyonlarının koenzimidir	• Kuru ve yaş beri beri • Periferik nöropati • Wernicke • Korsakoff sendromu
Vitamin B2 (Riboflavin)	• Flavin mononükleotid ve flavin adenin dinükleotidi dönüştüren koenzimdir • İntermedier metabolizmada pek çok enzimin kofaktörüdür	• Cheilosis • Stomatit • Glossit • Dermatit • Korneal • Vaskülarizasyon
Vitamin B3 (Niasin)	• Farklı redoks reaksiyonlarında NAD ve NAD fosfatın birleştirilmesini sağlar	• Pellegra (Demans, Dermatit, Diyare)
Vitamin B6 (Pridoksin)	• İntermedier metabolizmada pek çok enzimin kofaktörü olarak çalışır.	• Cheilosis • Glossit • Dermatit • Periferik • Nöropati
Vitamin B_{12} (Kobalamin)	• DNA sentezi ve folat metabolizması için gereklidir • Vertebra spinalis myelinizasyonu • Tek karbon ünitlerinin transferi İleumdan aktif transport ile emilir • Vejeteryanlarda gelişebilir • Diphllobathium latum bir neden olabilir	• Megaloblastik pernisiyöz anemi • Tabes dorsalis • Postspinal kord dejenerasyonu • Eksikliğinde gelişen nörolojik bozukluklar folik asit kullanımıyla geçmez • Replasmanı parenteral yapılır, çünkü eksikliğinde genelde absorbsiyon bozuktur
Vitamin C (askorbik asit)	• Pek çok redoks reaksiyonu ve kollajenin hidroksilasyonunu sağlar	• Skorbit
Folik asit	• DNA sentezindeki karbon ünitesinin kullanımı ve transferi için esansiyeldir	• Megaloblastik anemi • Nöral tüp defekti
Biotin	• Karboksilasyon reaksiyonlarının kofaktörü	• Eksikliğinde klinik bulgu yoktur